



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre : 2340

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

**LA MALADIE VEINEUSE THROMBOEMBOLIQUE : ÉTAT DES LIEUX ET
RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE**

Présenté par
SIEBERT Céline

Soutenu le 27 novembre 2024 devant le jury constitué de

Pr. **MICHEL Bruno**, Président du jury et professeur-praticien hospitalier en pharmacie clinique et santé publique

M. **TERRAND Jérôme**, Directeur de thèse et maître de conférence en physiopathologie

Mme. **FINANTZ Claire**, Pharmacien d'officine

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



Doyen : Esther KELLENBERGER

Directeurs adjoints : Julien GODET
Béatrice HEURTAULT
Emilie SICK

Directeur adjoint étudiant : Léo FERREIRA-MOURIAUX

Responsable administrative : Rachel MOUEZY

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien	GODET	Biostatistiques - science des données
Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

Enseignants contractuels

Alexandra	CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareeha	BATOOL	Biochimie
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa	BOMBARDA	Biophysique
Aurélié	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludivine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Yaouba	SOUAIBOU	Pharmacognosie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélié	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimiogénomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique
Vincent	GIES	Immunologie

Assistants hospitaliers universitaires

Abdelmalek	BENDJAMA	Production de médicaments anticancéreux
Maxime	PETIT	Pharmacotechnie
Damien	REITA	Biochimie



SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.



REMERCIEMENTS

Mes remerciements se portent tout d'abord aux membres de mon jury. À M. TERRAND Jérôme, maître de conférence en physiopathologie, pour avoir dirigé cette thèse. Merci pour votre disponibilité et votre bienveillance tout au long de cette collaboration. À M. MICHEL Bruno, professeur-praticien hospitalier en pharmacie clinique et santé publique, pour avoir accepté de présider ce jury. À Mme. FINANTZ Claire, pharmacien d'officine, pour avoir porté son intérêt sur mon travail.

Je tiens à remercier mon maître de stage M. Hoën, ainsi que toute l'équipe de la pharmacie Hoën. Je vous suis très reconnaissante de m'avoir transmis vos connaissances, et surtout, de m'avoir fait partager votre passion pour ce métier.

Je tiens également à remercier mes parents et ma sœur Muriel pour leur réconfort et leur confiance. C'est grâce à leur soutien inébranlable que je peux aujourd'hui exercer le métier qui me passionne depuis mon plus jeune âge.

Un grand merci à toi, Charlie, pour ton soutien, ton aide, ta confiance, ta présence et surtout ta patience tout au long de ma scolarité. Régine et Jean, je tiens également à vous remercier chaleureusement pour toute votre bienveillance et votre soutien.

Je t'adresse un merci tout particulier, Clara, pour ton soutien, ton aide précieuse et ton courage face à toutes les corrections que j'ai pu te soumettre au fil des années. Merci d'être toujours présente pour moi, en toutes circonstances.

Merci à mes amis de la faculté pour tous les bons moments partagés, à la faculté comme en dehors, ainsi que pour votre aide dans les moments où j'en avais besoin. Je pense à vous : Émeline, Lucas, Laetitia, Florian, Cécile, Maëva, Christelle, Anne-Lise et Marion. Merci aussi à mes amis qui, même sans être familiarisés avec le domaine de la pharmacie, ont toujours été présents, chacun à leur manière : Marie, Alexia, Nicolas, Quentin, ainsi qu'à tous ceux qui m'ont soutenu.

Enfin, je tiens à exprimer ma gratitude envers toutes les autres personnes qui ont contribué à ma réussite. Merci pour votre soutien inconditionnel, vos encouragements et votre présence tout au long de ce parcours.

Table des matières

Introduction.....	16
I. Physiopathologie de la maladie veineuse thromboembolique	17
A. Physiologie de l'hémostase.....	17
1. L'hémostase primaire.....	17
a) Les acteurs.....	17
i. Les facteurs cellulaires.....	17
Les plaquettes sanguines.....	17
Les cellules endothéliales.....	19
ii. Les facteurs plasmatiques	19
Le facteur Willebrand (vWF).....	19
Le fibrinogène ou facteur I (FI)	20
b) Mécanisme	20
i. Le temps vasculaire.....	20
ii. L'adhérence plaquettaire.....	20
iii. L'activation plaquettaire	21
iv. L'agrégation plaquettaire	22
2. L'hémostase secondaire : la coagulation	23
a) Les facteurs de la coagulation.....	23
b) Mécanisme de la coagulation.....	24
i. L'initiation	24
ii. L'amplification et la propagation.....	25
iii. La fibrinoformation.....	25
c) Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation	27
i. L'Antithrombine	27
ii. La protéine C et la protéine S.....	28
iii. Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI).....	30
iv. Autres inhibiteurs.....	30
3. La fibrinolyse	31

B.	Anatomie et physiologie du système veineux.....	33
1.	Anatomie générale	33
a)	Structure de la paroi veineuse	33
b)	Le système veineux des membres inférieurs.....	34
i.	Le système veineux profond	36
ii.	Le système veineux superficiel	37
iii.	Les veines perforantes.....	40
2.	Le retour veineux	40
a)	Les éléments hémodynamiques	40
b)	Les valvules veineuses	41
c)	La pompe veineuse plantaire.....	42
d)	La pompe musculaire du mollet.....	43
e)	La pompe cardio-respiratoire	44
f)	Autres mécanismes	45
C.	Physiopathologie.....	46
1.	La triade de Virchow.....	46
a)	La stase veineuse.....	46
b)	L'altération de la paroi veineuse	47
c)	Les anomalies de l'hémostase.....	47
2.	L'immunothrombose.....	47
a)	Le rôle des polynucléaires neutrophiles (PN).....	47
i.	Les pièges extracellulaires des neutrophiles (NET).....	47
ii.	Les Microparticules (MP)	49
iii.	L'inflammasome	49
D.	Les facteurs de risques	50
1.	Les facteurs de risques intrinsèques.....	50
a)	Les facteurs de risques cliniques.....	50
i.	L'âge	50
ii.	Les antécédents personnels et familiaux de MTEV	51

iii. L'obésité.....	51
b) Les facteurs de risques biologiques	51
2. Les facteurs de risques extrinsèques	52
a) Les chirurgies et les traumatismes	52
b) Les cancers.....	52
c) Les facteurs de risques hormonaux chez la femme.....	52
d) Les autres facteurs.....	53
E. Symptômes et complications	53
1. Symptomatologie	54
2. Complications	55
a) L'Embolie pulmonaire	55
b) La maladie veineuse post-thrombotique	55
c) La phlébite bleue.....	56
F. Diagnostic	56
1. Le diagnostic différentiel	56
2. La probabilité clinique	56
3. Le dosage des D-dimères	58
4. L'échographie Doppler	59
II. Généralités sur la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique.....	62
A. Les traitements médicamenteux.....	62
1. Les anticoagulants oraux.....	62
a) Les antagonistes de la vitamine K.....	63
i. Histoire.....	64
ii. Structure	64
iii. Mécanisme d'action	66
iv. Surveillance biologique.....	67
v. Surdosage et effets-secondaires	68
Surdosage asymptomatique.....	68

Surdosage en présence d'une hémorragie grave ou potentiellement grave et traumatismes	69
Les effets secondaires	70
vi. Les contre-indications non médicamenteuses	70
vii. Les interactions	71
Les interactions médicamenteuses	71
Les interactions alimentaires	74
Les interactions liées à la génétique	76
b) Les anticoagulants oraux directs (AOD)	76
i. Histoire	76
ii. Structure	77
iii. Mécanismes d'action	78
iv. Surveillance biologique	79
v. Surdosage	79
vi. Les contre-indications non médicamenteuses	80
vii. Les interactions médicamenteuses	81
viii. Les effets secondaires	82
2. Les anticoagulants injectables	83
a) Les héparines	83
i. Héparine non fractionnée (HNF)	84
Histoire	84
Structure	84
Mécanisme d'action	84
Spécialités disponibles en France	86
ii. Héparine de bas poids moléculaire (HBPM)	86
Histoire, structure et mécanisme d'action	86
Spécialités disponibles en France	87
iii. Surdosage, contrôle et effets indésirables	87
iv. Les contre-indications	88

Les contre-indications aux HNF	88
Les contre-indications aux HBPM.....	88
v. Interactions.....	89
b) Le fondaparinux (Arixtra®).....	90
c) La danaparoïde sodique (Orgaran®).....	90
3. Relais entre les différents anticoagulants.....	90
a) Anticoagulants parentéraux relayés par la prise d'un AVK	90
b) Anticoagulant parentéral relayé par la prise d'un AOD	91
c) AVK relayé par des injections d'héparine	91
d) AVK relayé par un AOD	92
e) AOD relayé par un AOD	93
f) AOD relayé par un AVK	93
g) AOD relayé par un anticoagulant par voie parentérale.....	94
4. Les traitements thrombolytiques.....	94
B. Traitements non médicamenteux	95
1. La compression veineuse	95
2. Les filtres caves.....	96
III. Recommandations de bonne pratique : traitement.....	98
A. Les recommandations de bonne pratique : théorie actuellement en vigueur	98
1. Population adulte sans comorbidités ou situations cliniques spécifiques.....	98
a) Options du lieu de la prise en charge	98
i. La thrombose veineuse profonde proximale des membres inférieurs.....	98
ii. L'embolie pulmonaire.....	99
b) Options de durée et de traitement anticoagulant.....	100
i. Le choix de l'anticoagulation.....	100
ii. La durée de l'anticoagulation.....	101
2. Populations adultes avec une situation clinique particulière	102
a) Patient présentant un cancer actif.....	102
b) Insuffisants rénaux	104

c) Grossesse, <i>péri-partum</i> , accouchement et <i>post-partum</i>	104
B. Pratique courante.....	105
1. Revue de la littérature	105
2. Observation et rôle du pharmacien d'officine.....	107
a) Analyse de cas cliniques rencontrés en officine	108
i. Cas clinique numéro 1.....	108
ii. Cas clinique numéro 2.....	109
iii. Cas clinique numéro 3.....	111
iv. Cas clinique numéro 4.....	112
v. Conclusion des cas cliniques.....	113
b) Le rôle du pharmacien d'officine.....	113
i. La dispensation	113
ii. L'accompagnement des patients	114
iii. La prévention	117
iv. L'éducation thérapeutique pour le patient (ETP).....	118
v. Les interactions avec les autres professionnels de santé.....	118
Conclusion	120
Bibliographie.....	121
ANNEXES.....	137

Liste des abréviations et leurs significations

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AOD : Anticoagulants oraux directs

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

AT : Antithrombine

ATIII : Antithrombine III

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AVC : Accident vasculaire cérébral

AVK : Antagoniste de la vitamine K

ClCr : Clairance de la créatinine

CYP : Cytochrome P

DDJ : Dose définie journalière

EP : Embolie pulmonaire

ETP : Éducation thérapeutique du patient

FT : Facteur tissulaire

GP : Glycoprotéine

GVS : Grande veine saphène

HAS : Haute autorité de santé

HBPM : Héparine de bas poids moléculaire

HNF : Héparine non fractionnée

IPS : Indice de pression systolique

IR : Insuffisance rénale

IV : Intraveineuse

MVTE : La maladie veineuse thromboembolique

NET : Pièges extracellulaires des neutrophiles

NMP : Microparticules dérivées des neutrophiles

OMS : Organisation mondiale de la santé

PC : Protéine C

P-gp : Glycoprotéine P

PL : Phospholipide

PN : Polynucléaire neutrophile

PS : Protéine S

PVS : Petite veine saphène

SC : Sous-cutanée

TCA : Temps de céphaline avec activateur

TV : Thrombose veineuse

TVP : Thrombose veineuse profonde

TVS : Thrombose veineuse superficielle

TVPMI : Thrombose veineuse profonde des membres inférieurs

TVPPMI : Thrombose veineuse profonde proximale des membres inférieurs

vWF : Facteur von Willebrand

Liste des figures et tableaux

Figure 1 : Structure d'une plaquette sanguine (figure personnelle réalisée d'après [6][7][9][10][11]).	19
Figure 2 : L'adhérence plaquettaire (figure personnelle réalisée d'après [7][10][11]).	21
Figure 3 : L'activation plaquettaire (figure personnelle réalisée d'après [10][11]).	22
Figure 4 : L'agrégation plaquettaire (figure personnelle réalisée d'après [7][11]).	23
Figure 5 : Modèle simplifié du réseau de coagulation (figure personnelle réalisée d'après [7]).	26
Figure 6 : Modèle cellulaire de la coagulation (figure personnelle réalisée d'après [7][17][20]).	26
Figure 7 : Représentation schématique de l'AT [23].	28
Figure 8 : Mécanisme d'action de la protéine C et de la protéine S (figure personnelle réalisée d'après [6][7][25][28][11]).	30
Figure 9 : La fibrinolyse. La voie de formation de la fibrine en orange et en bleu les mécanismes d'activation et de régulation (figure personnelle réalisée d'après [7][6][12]).	32
Figure 10 : Structure de la paroi veineuse (figure personnelle réalisée d'après [32][11]).	34
Figure 11 : Les veines des membres inférieurs, vues des faces ventrale et dorsale. Le système veineux profond en bleu clair et le système veineux superficiel en bleu foncé (figure personnelle réalisée d'après [1][36]).	35
Figure 12 : Représentation des veines surales, des veines jumelles et des veines solaires. Le système veineux profond en bleu clair et le système veineux superficiel en bleu foncé (figure personnelle réalisée d'après [38]).	36
Figure 13 : Territoire de la grande saphène. Vue de la face ventrale et représentation des veines perforantes en jaune (figure personnelle réalisée d'après [1][36]).	38
Figure 14 : Territoire de la petite saphène. Vue de la face dorsale et représentation des veines perforantes en jaune (figure personnelle réalisée d'après [1][36]).	39
Figure 15 : Pression veineuse à la cheville en mm Hg en fonction du temps en minutes : représentant l'influence de la position sur le gradient de pression (figure personnelle réalisée d'après [2][45]).	41
Figure 16 : Représentation du sens du flux sanguin en fonction de l'étanchéité des valvules veineuses [46].	42
Figure 17 : La semelle veineuse plantaire (figure personnelle réalisée d'après [49][50]).	43
Figure 18 : La pompe musculaire du mollet. À gauche, le flux sanguin lors du relâchement musculaire (ou orthostatisme). À droite, l'éjection du sang vers le cœur lors de la contraction musculaire [2].	44
Figure 19 : Pièges extracellulaires des neutrophiles (NET) (figure personnelle réalisée d'après [5][11][51][52]).	49
Figure 20 : Tétrade de la thrombose (figure personnelle réalisée d'après [5]).	50

Figure 21 : Représentation schématique des veines profondes proximales (bleu clair) siège des TVPPMI et des veines profondes distales (bleu foncé) siège des TVPMI distales (figure personnelle réalisée d'après [61]).	54
Figure 22 : Méthode de diagnostic devant une suspicion de TVPMI (figure personnelle réalisée d'après [1][2][4]).	61
Figure 23 : Évolution de la consommation des AVK et des AOD en France, entre janvier 2012 et septembre 2018 en nombre de boîtes remboursées [71].	63
Figure 24 : Évolution de la consommation des AVK et des AOD en France, entre janvier 2017 et décembre 2023 en nombre de boîtes remboursées, tous types de prescripteurs confondus (figure personnelle réalisée d'après [72]).	63
Figure 25 : Structure de coumarines synthétisées entre 1940-1944 (non exhaustif) [77].	64
Figure 26 : La warfarine (figure personnelle réalisée d'après [82]).	65
Figure 27 : L'acénocoumarol (figure personnelle réalisée d'après [83]).	65
Figure 28 : La fluindione (figure personnelle réalisée d'après [84]).	66
Figure 29 : Cycle de la vitamine K et principe du mode d'action des antivitamines K [79].	67
Figure 30 : Conduite à tenir lors d'une prise en charge hospitalière d'une hémorragie grave : objectif INR < 1,5 (figure personnelle réalisée d'après [1] [7] [90]).	70
Figure 31 : Liste non exhaustive d'aliments et leur teneur moyenne en vitamine K (figure personnelle réalisée d'après [97][98]). *Matière grasse (MG).	75
Figure 32 : Le dabigatran etexilate converti en dabigatran actif (figure personnelle réalisée d'après [71]).	77
Figure 33 : Le rivaroxaban (figure personnelle réalisée d'après [71]).	77
Figure 34 : L'apixaban (figure personnelle réalisée d'après [71]).	78
Figure 35 : Schéma simplifié représentant les cibles des AOD au sein de la coagulation (figure personnelle réalisée d'après [68]).	78
Figure 36 : Évolution annuelle des ventes d'anticoagulants injectables en nombre de doses définies journalières de 2001 à 2013, données de l'ANSM [73].	83
Figure 37 : Structure de l'héparine non fractionnée [111].	84
Figure 38 : Changement de conformation de l'AT après sa liaison à l'HNF (en rouge) orné du motif pentasaccharidique (en jaune). Fixation du complexe (AT/HNF) au FXa et au FIIa inhibant leur activité (figure personnelle réalisée d'après [110]).	85
Figure 39 : Changement de conformation de l'AT après sa liaison à l'HNF (en rouge) orné du motif pentasaccharidique (en jaune). Fixation du complexe (AT/HNF) au FXa inhibant son activité (figure personnelle réalisée d'après [110]).	86
Figure 40 : Relais d'un anticoagulant parentéral vers un AVK (figure personnelle réalisée d'après [73][116]).	91

Figure 41 : Relais d'un anticoagulant parentéral vers un AOD (figure personnelle réalisée d'après [73][116]).	91
Figure 42 : Relais d'un AVK vers de l'héparine (figure personnelle réalisée d'après [4][73][116]).	92
Figure 43 : Relais d'un AVK vers un AOD (figure personnelle réalisée d'après [73][116]).	92
Figure 44 : Relais d'un AOD vers un autre AOD (figure personnelle réalisée d'après [73][116]).	93
Figure 45 : Relais du dabigatran vers un AVK (figure personnelle réalisée d'après [73][116]).	93
Figure 46 : Relais du rivaroxaban ou de l'apixaban vers un AVK (figure personnelle réalisée d'après [73][116]).	94
Figure 47 : Relais d'un AOD vers un anticoagulant parentéral (figure personnelle réalisée d'après [73][116]).	94
Tableau 1 : Les facteurs de la coagulation [6][18].	24
Tableau 2 : Estimation de la probabilité clinique de thrombose veineuse profonde selon le score de Wells et le score de Wells modifié, d'après [2][4][51].	57
Tableau 3 : Conduite à tenir lors d'un surdosage en AVK [1][7][68][89].	69
Tableau 4 : Évaluation du parcours de soins pour une TVPPMI (figure personnelle réalisée d'après [4][58]).	99
Tableau 5 : Évaluation du parcours de soins pour une EP (figure personnelle réalisée d'après [1][4]).	99

Introduction

La maladie veineuse thromboembolique (MVTE) comprend les thromboses veineuses (TV) superficielles (TVS) et les thromboses veineuses profondes (TVP), ainsi que leur complication la plus grave : l'embolie pulmonaire (EP). Problème majeur de santé publique, l'EP est la troisième cause de décès dans les pays développés (derrière les maladies cardiovasculaires et les cancers). Son incidence est d'environ 1,5/1000 personnes par an et évolue de manière exponentielle avec l'âge [1] [2]. En France, on estime le nombre de cas de thromboses annuel entre 50000 à 100000 [3] et l'EP est responsable d'environ 35000 hospitalisations par an, avec une mortalité d'environ 5/100 [4].

C'est une maladie multifactorielle, impliquant des facteurs de risques avec une incidence variable (transitoires ou persistants) et de natures diverses, pouvant être intrinsèques ou extrinsèques [1] [2].

Les prises en charge de la TVP et de l'EP ont évolué au cours des dernières années. D'une part, les connaissances de la physiopathologie ont été améliorées grâce à l'identification plus précise des mécanismes de l'immunothrombose amenant la TVP et/ou l'EP [5]. D'autre part, le développement et la mise sur le marché de nouveaux anticoagulants oraux directs (AOD) ont permis dans de nombreux cas une simplification de la prise en charge de ces pathologies [1] [2]. De ce fait, de nouvelles recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la MVTE chez l'adulte ont été publiées en 2021 [4].

Cette prise en charge implique de nombreux professionnels de santé [4], dont le pharmacien d'officine. Par ses connaissances sur le médicament, la relation avec le patient et ses missions de conseil, il occupe une place de choix dans cette chaîne de soins.

Dans cette thèse, seront abordés la thrombose veineuse profonde des membres inférieures (TVPMI) et l'EP chez les patients adultes.

I. Physiopathologie de la maladie veineuse thromboembolique

A. Physiologie de l'hémostase

L'hémostase comprend l'ensemble des phénomènes physiologiques contribuant à la prévention des saignements spontanés, à l'arrêt des hémorragies et à la prévention des thromboses, tout en maintenant le sang à l'état fluide. De réponse rapide et localisée, elle se déroule en trois phases qui sont souvent concomitantes et dépendantes les unes des autres : l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse [6] [7].

1. L'hémostase primaire

Elle met en jeu différents acteurs, dont le but est l'obstruction d'une brèche vasculaire par la formation d'un clou plaquettaire (thrombus blanc). Son mécanisme se déroule en plusieurs phases, à savoir : le temps vasculaire, l'adhésion plaquettaire, l'activation plaquettaire et l'agrégation plaquettaire.

a) Les acteurs

Les principaux acteurs de l'hémostase primaire se subdivisent en deux groupes, les facteurs cellulaires (les plaquettes et les cellules endothéliales) et les protéines plasmatiques (le facteur Willebrand (vWF) et le fibrinogène) [7] [8].

i. Les facteurs cellulaires

Les plaquettes sanguines

Les plaquettes sanguines ou thrombocytes (figure.1), sont de petites cellules discoïdes (2 à 4 μm de diamètre), anucléées, formées dans la moelle osseuse par désagrégation du cytoplasme des mégacaryocytes [6]. Le taux normal de plaquettes est compris entre 150 et 400 Giga par litre de sang, pour un volume plaquettaire moyen (VMP) de 7 à 12 fL (valeur dépendante de l'automate utilisé), pour une durée de vie moyenne d'environ 7 à 10 jours [9].

La membrane plaquettaire, riche en phospholipides et protéines, est ornée de plusieurs récepteurs de surface qui jouent un rôle important dans les mécanismes de l'hémostase primaire. Les principaux sont [6] [7] [9] :

- GPIIb/GPIIIa (ou CD41/CD61 – intégrine $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$) : qui se lie au fibrinogène en présence de calcium (Ca^{2+}) et permet l'agrégation des plaquettes entre elles.

- GPIb(α/β)-V-IX (ou CD42b,c,d,a) : qui se lie au vWF permettant l'adhérence des plaquettes au sous-endothélium.
- GPVI : qui se lie aux collagènes de type I et III présents dans le sous-endothélium.
- Les récepteurs purinergiques P2Y₁ et P2Y₁₂ : récepteurs de l'ADP jouant un rôle majeur dans l'agrégation plaquettaire [10].
- Les récepteurs PAR1 et PAR4 (Protease Activated Receptor) : couplés aux protéines G, ils sont initiateurs de l'activation plaquettaire via leur liaison à la thrombine ou aux peptides activateurs des PARs [10].

Le cytoplasme renferme quant à lui de nombreux éléments tels que des mitochondries, des peroxyosomes, des éléments du cytosquelette, des grains de glycogène etc. Il est également riche en granules de stockage, dont le contenu est sécrété dans le milieu extérieur grâce à un système canaliculaire ouvert. Les trois types de granules décrits sont [6] [9] :

- Les granules alpha (α), les plus nombreux, contenant notamment le vWF, le facteur 4 plaquettaire (FP4), la β -thromboglobuline, le fibrinogène (FI), des facteurs de croissance comme Platelet-Derived Growth Factor (PDGF), des facteurs de coagulation (FV, FVIII, FXI) et diverses protéines telles que la fibronectine (protéine adhésive).
- Les granules denses (δ) renfermant quant à eux de l'adénosine diphosphate (ADP), de l'adénosine triphosphate (ATP), de la sérotonine (vasoconstricteur), de l'adrénaline et du Ca²⁺.
- Les lysosomes (granules λ) comportant de nombreuses enzymes telles que des hydrolases acides (enzymes hydrolytiques), des collagénases, etc.

Physiologiquement, les plaquettes circulent dans un état de quiescence maintenu par plusieurs voies inhibitrices [10]. De plus, multifonctionnelles, elles participent à divers processus physiopathologiques. Ainsi, elles sont actrices dans toutes les étapes de l'hémostase, mais aussi dans l'inflammation, l'immunologie, la réparation vasculaire ou encore dans la croissance des métastases cancéreuses [9].

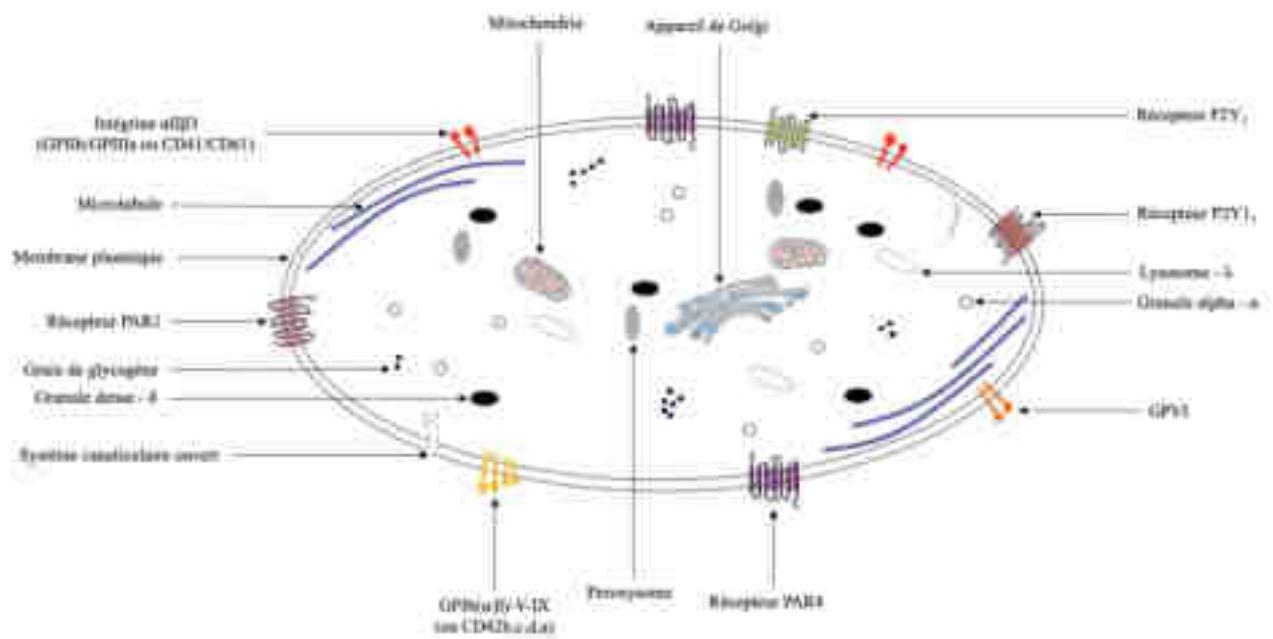


Figure 1 : Structure d'une plaquette sanguine (figure personnelle réalisée d'après [6][7][9][10][11]).

Les cellules endothéliales

L'endothélium est constitué d'une monocouche cellulaire tapissant la face interne de la paroi vasculaire (épithélium simple pavimenteux). Le pôle apical de ces cellules est en contact avec le sang circulant et leur face basale repose sur la matrice extracellulaire de la membrane basale (riche en collagène et en glycoprotéines). Importants lieux d'échanges, à l'état physiologique, elles sont dotées de facultés anticoagulantes et anti-agrégantes plaquettaires. Elles jouent également un rôle dans la régulation du tonus vasomoteur, par sécrétion de substances vasodilatatrices telles que le monoxyde d'azote (NO) et la prostacycline (PGI₂) inducible ; ainsi que par sécrétion de médiateurs vasoconstricteurs comme l'endothéline (ET) et le facteur d'activation plaquettaire (PAF) inducible. Lors d'une rupture dans leur organisation, leurs propriétés et leur structure fluctuent rapidement, exposant ainsi le profil thrombogène de l'endothélium [7] [12] [13].

ii. Les facteurs plasmatiques

Le facteur Willebrand (vWF)

Le vWF est une glycoprotéine multimérique de haut poids moléculaire (jusqu'à 20 000 kDa) synthétisée par les cellules endothéliales et par les mégacaryocytes. Il est sécrété immédiatement ou stocké respectivement dans les corps de Weibel-Palade et dans les granules plaquettaires α . Dans le sang circulant, la taille des multimères est régulée par une métalloprotéinase spécifique, ADAMTS13.

Le vWF joue à la fois un rôle dans l'adhésion des plaquettes à la paroi vasculaire et dans l'agrégation plaquettaire. De plus, le vWF circulant est complexé au facteur VIII (FVIII ou facteur antihémophilique A) protégeant ce dernier de la protéolyse [6] [7] [12] [14].

Le fibrinogène ou facteur I (FI)

Synthétisé par le foie, le fibrinogène est une glycoprotéine de haut poids moléculaire (340 kDa). Sa concentration plasmatique est comprise entre 2 et 4 g/L. Facteur important, il joue divers rôles au cours de l'hémostase (agrégation plaquettaire et cascade de coagulation) ainsi que dans l'inflammation, la cicatrisation, l'angiogenèse ou encore dans le développement de l'athérosclérose [7] [15] [16].

b) Mécanisme

En état physiologique, une rupture dans la continuité de l'endothélium expose le sous-endothélium au sang circulant. Il en découle une série de réactions.

i. Le temps vasculaire

Le temps vasculaire correspond à une vasoconstriction réflexe localisée au niveau de la brèche (ainsi que des artérioles adjacentes). Cette réaction est possible par la sécrétion de médiateurs tels que l'adrénaline, la noradrénaline et la sérotonine, libérés par les cellules endothéliales lésées et les plaquettes. Elle peut également être d'origine neurovégétative. Permettant le ralentissement du flux sanguin, elle favorise ainsi les interactions entre le sous-endothélium, les plaquettes et les facteurs de coagulation, induisant ainsi le début de l'hémostase [6] [7] [8] [12].

ii. L'adhérence plaquettaire

L'adhérence plaquettaire (figure.2) est une étape réversible. Elle consiste en un ralentissement des plaquettes circulantes (« rolling »), puis en leur arrêt au niveau du sous-endothélium. Pour ce faire, elle est principalement médiée par le vWF, qui crée des ponts entre le sous-endothélium et l'extrémité N-terminale de la sous-unité GPIIb/IIIa des GPIIb/IIIa-V-IX présente à la surface des plaquettes. De plus, les GPVI, les GPIIb/IIIa et le vWF se lient au collagène (type I et type III) également présent dans le sous-endothélium [7] [10].

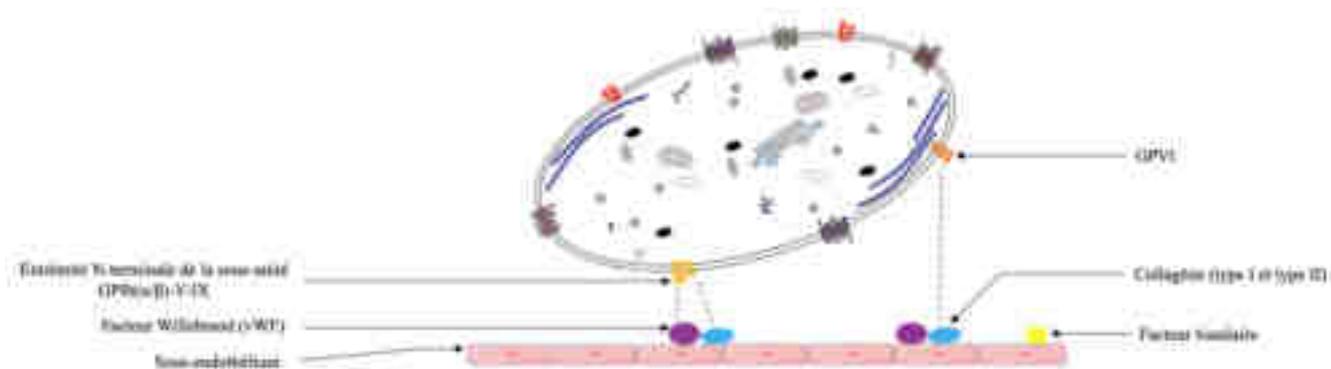


Figure 2 : L'adhérence plaquettaire (figure personnelle réalisée d'après [7][10][11]).

iii. L'activation plaquettaire

L'activation plaquettaire (figure.3) fait suite à l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium. Elle engendre plusieurs mécanismes, à savoir :

- Des changements conformationnels, résultant de la mobilisation des ions calcium (Ca^{2+}) intra-plaquettaires : la réorganisation du cytosquelette (phénomène de flip-flop), l'aplatissement des plaquettes, l'émission de pseudopodes, l'activation des GPIIb/GPIIIa (passant d'une faible à une forte affinité pour ses ligands) [12].
- La sécrétion du contenu des granules α , permettant la formation d'un agrégat plaquettaire et sa stabilisation.
- La sécrétion du contenu des granules denses. Dont celle de l'ADP, qui entraîne un rétrocontrôle positif sur l'activation et la stabilisation du clou plaquettaire [6] [10].

D'une part, l'ADP fixe le récepteur purinergique P2Y_1 , couplé à la protéine G_q , conduisant à l'activation des phospholipases $\text{C}\beta$ ($\text{PLC}\beta$) induisant la mobilisation du Ca^{2+} intracellulaire nécessaire aux changements conformationnels cités ci-dessus. Pour ce faire, $\text{PLC}\beta$ induit la production d'inositol triphosphate (IP_3) augmentant la production de Ca^{2+} intracellulaire, ainsi que la production de diacylglycérol (DAG) activant les protéines kinases C (PKC) [10].

D'autre part, l'ADP fixe le P2Y_{12} couplé à la protéine G_{i2} , entraînant l'inhibition de l'adénylate-cyclase (AC), induisant alors la diminution de la formation de l'adénosine-monophosphate cyclique (AMPc) et l'activation de la phosphoinositol-3-kinase (PI3K), responsable de l'amplification des réponses plaquettaires [10].

L' AMPc permet de réguler la concentration de Ca^{2+} libres plaquettaires, ainsi un faible taux d' AMPc augmente la concentration en Ca^{2+} , favorisant les phénomènes d'adhésion et d'agrégation [6].

- La synthèse du thromboxane A_2 (TXA_2) par les plaquettes, important vasoconstricteur et activateur plaquettaire, permet de diminuer le taux d' AMPc intra-plaquettaire, via l'adénylate

Tableau 1 : Les facteurs de la coagulation [6][18].

Numéro	Nom	Forme active	Caractéristique
I	Fibrinogène	Fibrine	
II	Prothrombine	Protéase sérine	Vitamine k dépendant
III	Facteur tissulaire	Récepteur/cofacteur	Activé sans modification protéolytique
IV	Calcium		
V	Proaccélélerine	Cofacteur	
VI	Accélélerine		
VII	Proconvertine	Protéase sérine	Vitamine k dépendant
VIII	Facteur antihémophile A ou Thromboplastinogène	Cofacteur	
IX	Facteur antihémophile B (Christmas)	Protéase sérine	Vitamine k dépendant
X	Facteur Stuart ou Stuart-Prower	Protéase sérine	Vitamine k dépendant
XI	Facteur Rosenthal (Préthromboplastine plasmatique)	Protéase sérine	
XII	Facteur Hageman (facteur contact)	Protéase sérine	
XIII	Facteur de stabilisation de la fibrine (FSF)	Transglutaminase	
	Facteur Fletcher (Prékallikréine)	Protéase sérine	
	Facteur Fitzgerald (kininogène de haut poids moléculaire (HPMK))	Cofacteur	Activé sans modification protéolytique

b) Mécanisme de la coagulation

Traditionnellement, la coagulation était décrite selon un modèle dualiste. Dans ce dernier, deux voies, la voie intrinsèque et la voie extrinsèque, se réunissent pour n'en former qu'une permettant ainsi la formation de fibrine (figure.5).

Aujourd'hui, elle est représentée selon le modèle cellulaire de la coagulation, plus dynamique et plus proche du processus de coagulation in vivo (figure.6).

i. L'initiation

Le facteur tissulaire (FT ou FIII) est une glycoprotéine transmembranaire. En homéostatique, il est exprimé de manière constitutive à la surface de cellules périvasculaires (telles que les fibroblastes).

Lors d'une brèche vasculaire, les cellules endothéliales sont mises à nu et les monocytes sont activés, ces cellules expriment alors à leur surface le FT, ce dernier se retrouvant en contact avec la circulation sanguine [7].

Le FVII et une petite quantité de FVIIa circulent dans le flux sanguin et se lient au FT ainsi exprimé. Cette liaison permet l'activation du FVII en FVIIa, qui permet elle-même l'activation du FX en FXa. Ces réactions enzymatiques nécessitent la présence de Ca^{2+} et de phospholipides (PL). Cette mécanique se rapproche de la voie extrinsèque du schéma traditionnel. Le FVIIa permet également dans une moindre mesure l'activation du FIX en FIXa, qui permet l'activation du FX en FXa. L'activation du FXa permet la formation du complexe prothrombinase composé de FXa/FVa/ Ca^{2+} /Facteur 3 plaquettaire (PF3), qui permet l'activation de la prothrombine (FII) en thrombine (IIa). Il en découle ainsi la formation d'une petite quantité de thrombine (FIIa). À ce stade, la synthèse de FIIa n'étant pas suffisante à la formation d'un caillot stable, cette dernière va générer sa propre production [6] [7].

ii. L'amplification et la propagation

La petite quantité de thrombine formée lors de la phase d'initiation va alors favoriser sa propre synthèse selon trois boucles de rétroactivation. Pour ce faire, elle va d'une part activer le FVIII en FVIIIa, permettant la formation du complexe ténase, FIXa/FVIIIa/ Ca^{2+} /PF3. Ce dernier active le FX en FXa et de ce fait participe à la synthèse du FIIa. D'autre part, la thrombine va activer le FIX en FIXa et le FXI en FXIa (en présence de Ca^{2+} et PL), qui vont aussi augmenter sa formation [6] [7].

iii. La fibrinoformation

La thrombine hydrolyse le fibrinogène (composé entre autres de deux fibrinopeptides A et B et de deux domaines D séparés par un domaine E), libérant deux monomères de fibrine, les fibrinopeptides A et B. Ces derniers se polymérisent spontanément à l'aide de ponts hydrogène formant un réseau de fibrine instable et soluble. La thrombine va également activer le FXIII en FXIIIa. Le FXIIIa consolide alors ces monomères de fibrine par des liaisons covalentes, entre deux régions D de monomères adjacents, permettant ainsi la formation d'un caillot de fibrine stable et insoluble [6] [7] [19].

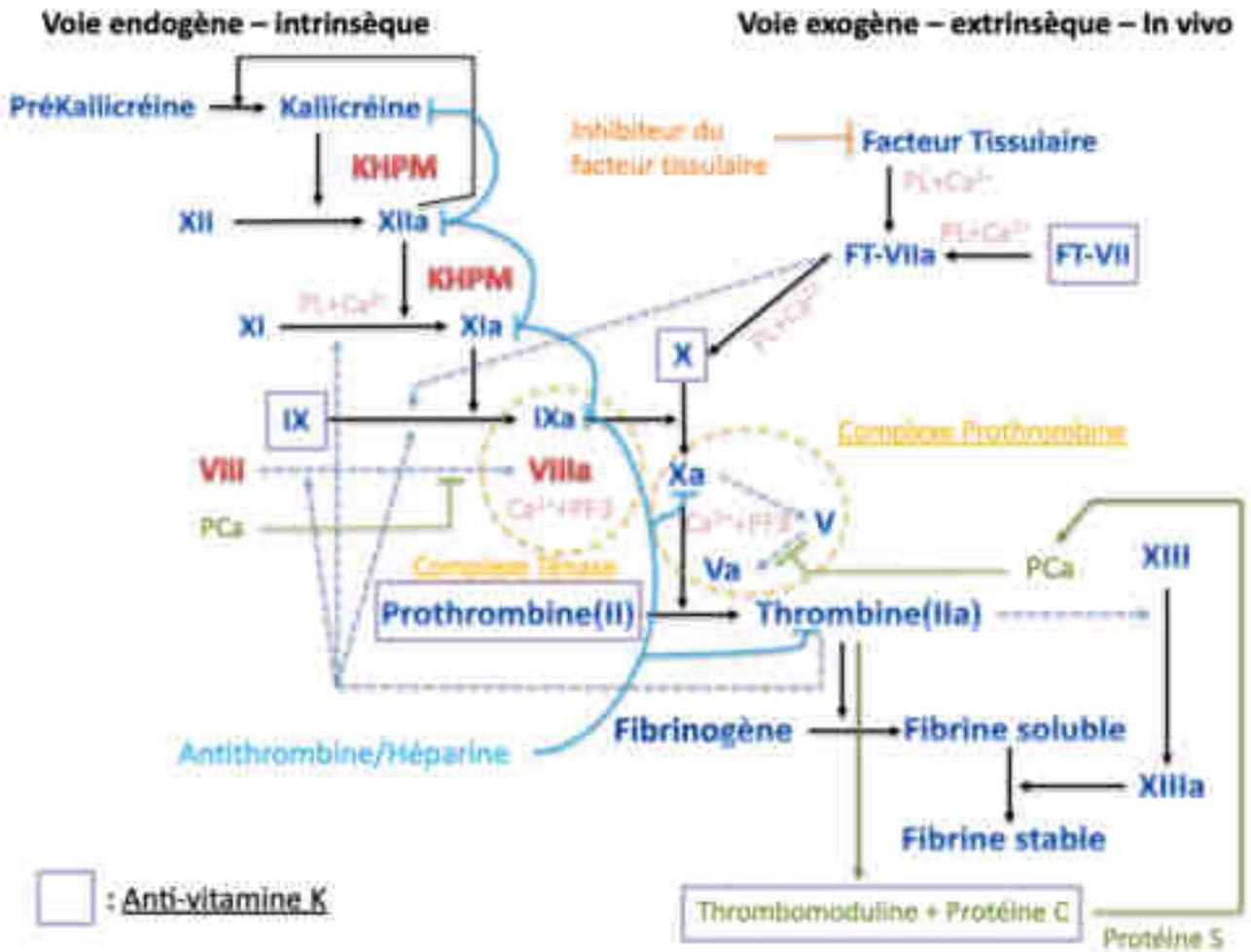


Figure 5 : Modèle simplifié du réseau de coagulation (figure personnelle réalisée d'après [7]).

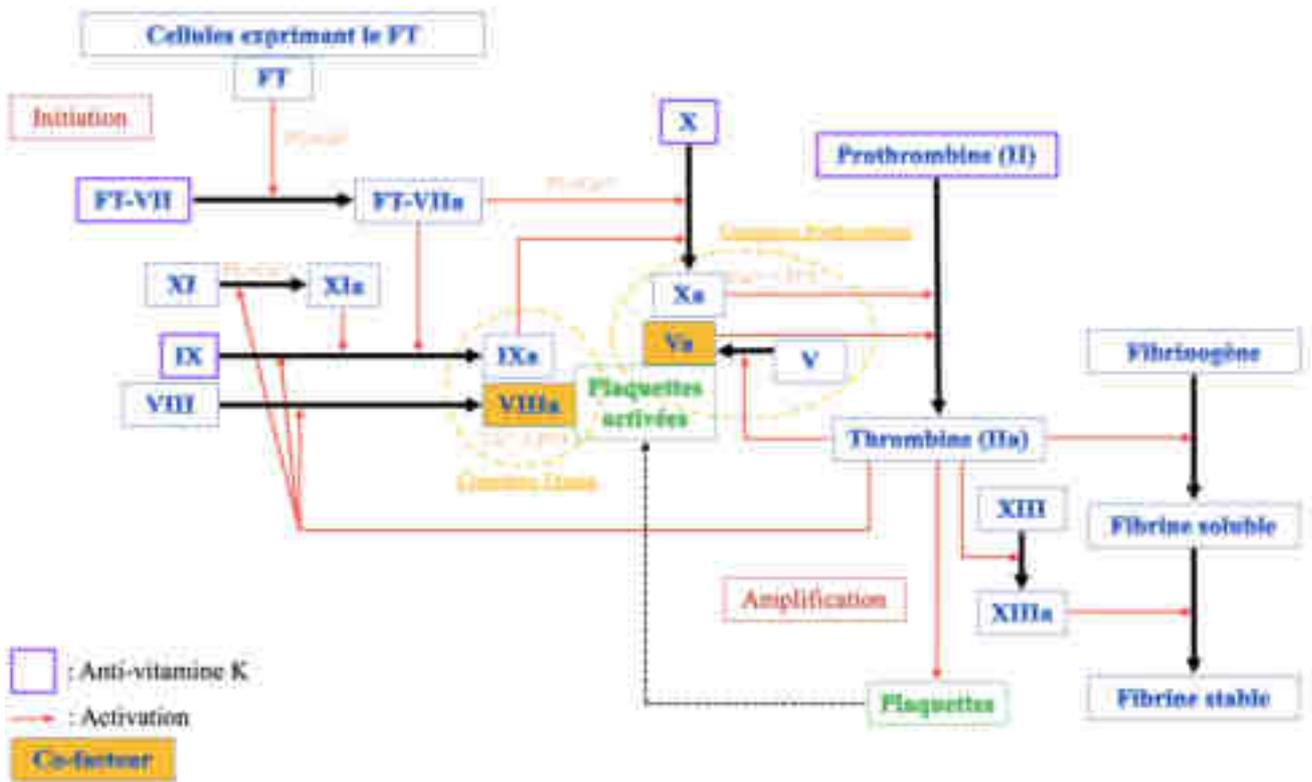


Figure 6 : Modèle cellulaire de la coagulation (figure personnelle réalisée d'après [7][17][20]).

c) Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation

Afin de réguler cette mécanique et de contrôler la génération de thrombine, trois systèmes physiologiques interviennent : l'antithrombine (AT), le système protéine C (PC) / protéine S (PS), et l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI). Un déficit d'un de ces derniers augmente ainsi le risque de thrombose veineuse.

i. L'Antithrombine

Principal inhibiteur endogène de la coagulation, l'AT (autrefois nommée antithrombine III), synthétisée dans le foie, est une glycoprotéine plasmatique de 432 acides aminés (58kDa). Elle est codée par le gène *SERPINC1* situé sur le chromosome 1 humain (1q25.1) [21]. Sa structure comprend, 3 feuillets β (A,B et C), 9 hélices et une boucle centrale réactive (RCL) [22]. Elle appartient à la superfamille des serpinines (sérine protéase inhibiteur), fonctionnant tel un inhibiteur suicide [21]. Son temps de demi-vie est de 3 jours avant d'être dégradée par les lysosomes des cellules hépatique [22].

Bien que pouvant se lier à tous les facteurs de coagulation, l'AT a une affinité supérieure pour les facteurs FIIa et le FXa [7].

Ainsi, la serpine forme un complexe équimolaire avec la sérine protéase à inactiver par reconnaissance d'une séquence peptidique spécifique. La sérine protéase cible se fixe via une liaison covalente au site actif de l'AT, le dipeptide Arginine-Sérine (Arg393-Ser394 [23] ou Arg425-Ser426 [21]), localisé dans la RCL en C-Terminal (figure.7). Cette liaison est irréversible et stable, entraînant par clivage protéolytique (hydrolyse) l'inhibition de la sérine protéase. Cette réaction est lente. In vivo, son activité est accélérée par la liaison à des molécules d'héparanes sulfates localisées à la surface de l'endothélium vasculaire. L'héparine joue le même rôle que les héparanes sulfates in vivo, en se liant à l'AT (son cofacteur) au niveau du site spécifique de liaison à l'héparine et en accélérant la réaction d'environ 1000 à 2000 fois. L'héparine possède un motif pentasaccharidique (figure.38) entraînant des changements conformationnels de la molécule d'AT lors de sa liaison à celle-ci, libérant ainsi la RCL. La liaison aux sérines protéases cibles est alors facilitée, l'activité anticoagulante de l'AT est catalysée et donc augmentée x100 [21] [22].

De plus, l'AT exerce d'autres actions indépendamment de son action anticoagulante, telles qu'une action anti-inflammatoire, anti-angiogénique, antitumorale et anti-apoptotique [21].

Bien que très rare, un déficit en AT représente un facteur de risque important de thrombose. La fréquence de ces troubles est d'environ 0,02% dans la population normale pour les formes hétérozygotes. La forme homozygote est mortelle pour le fœtus in utero (hors exceptions pour certains types de déficits qualitatifs) [24]. Deux types de déficits sont notables [21] :

- Le type I : ce déficit est quantitatif ; le rapport antigène sur activité anticoagulante de l'AT est proche de la valeur un.
- Le type II : qualitatif ; lui-même subdivisé en trois sous-types selon la localisation des mutations :
 - Sous-type IIa : la mutation est localisée sur la RCL, diminuant la réactivité de l'AT à la sérine protéase cible.
 - Sous-type IIb : la mutation se trouve sur le site de liaison à l'héparine, diminuant l'affinité de l'AT à celle-ci.
 - Sous-type IIc ou pléiotropique : la mutation touche à la fois la réactivité et l'affinité.

Ces déficits en AT sont principalement dus à des mutations du gène *SERPINC* (80% des cas) situé sur le chromosome 1 humain (1q25.1), à des troubles de N-glycosylation (5% des cas), mais aussi à d'autres mécanismes encore inconnus pouvant être nuancés selon des facteurs génétiques et environnementaux [21]. Le mode de transmission est autosomique dominant [6].

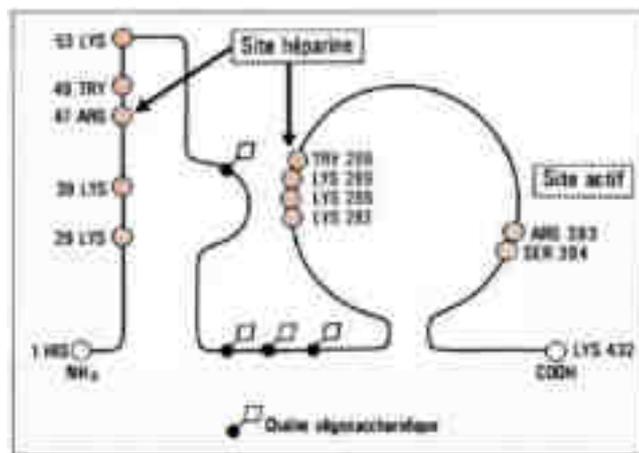


Figure 7 : Représentation schématique de l'AT [23].

ii. La protéine C et la protéine S

Ce système inhibiteur (figure.8) met en jeu deux protéines vitamine K dépendantes, la PC et la PS, synthétisées dans le foie. La PC est une proenzyme circulant librement dans le flux sanguin [6] [7].

À l'état physiologique, les cellules endothéliales expriment à leur surface deux récepteurs de la PC, la thrombomoduline (TM) et Endothelial Protein C Receptor (EPCR). À l'état activé, ces cellules internalisent la TM pour exprimer le FT [7]. Ces deux récepteurs se retrouvent aussi à la surface des monocytes et peuvent s'en détacher pour finir sous forme soluble dans le plasma [25].

La PC est clivée par la thrombine, de ce fait elle acquiert une activité sérine protéase et devient la protéine C activée (PCa). Afin d'accélérer le clivage, le FIIa va se lier à la TM, en présence de Ca^{2+} ,

catalysant la réaction de liaison par 1000 [26]. La liaison au récepteur EPCR de la PC amplifie quant à elle la réaction d'un facteur 20 [27] [25].

La PCa inhibe alors par protéolyse le FVa (complexe prothrombinase) et le FVIIIa (complexe ténase), régulant ainsi la génération de FIIa [6] [7] [28]. Afin d'accélérer ces actions, la PCa va se lier à son cofacteur, la PS libre (disponible à 40%, les 60% restant étant liés à la protéine C4bBP (*C4b-binding protein*) du complément) [28] [25].

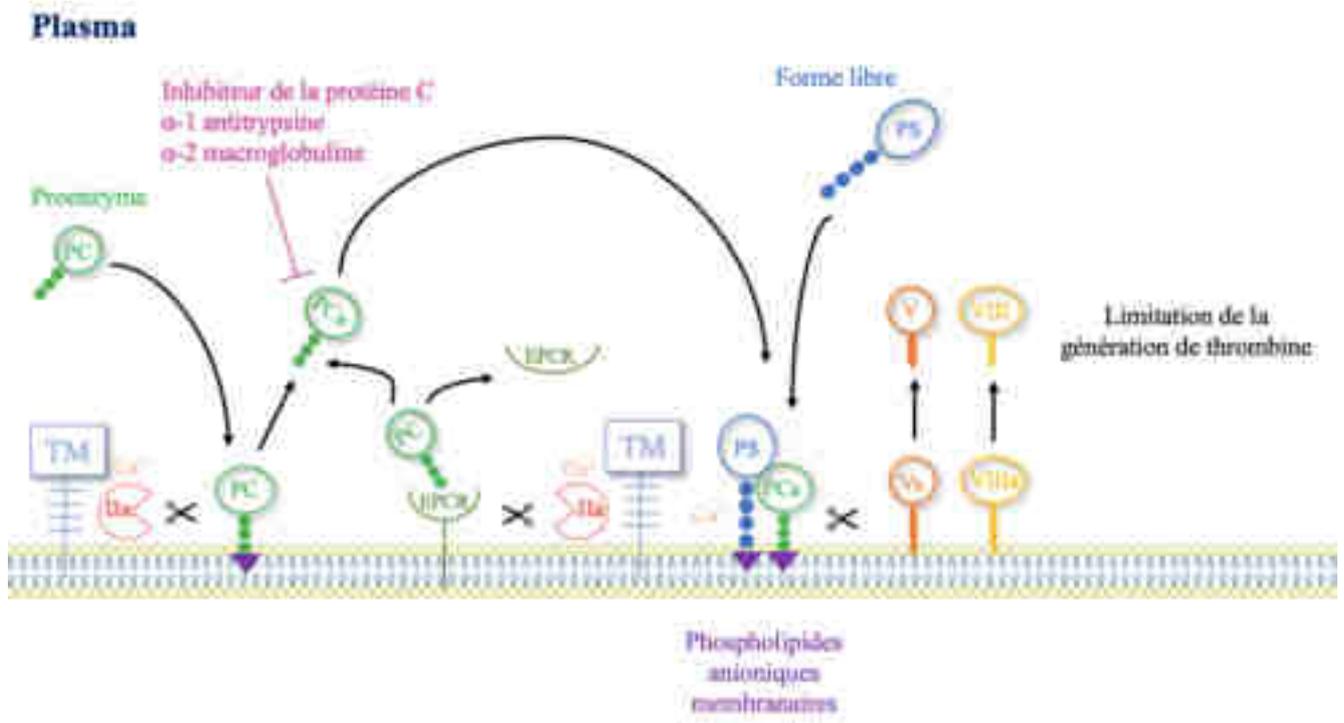
En plus de ses actions anticoagulantes, la PC possède une activité profibrinolytique par inhibition de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (PAI-1) [25].

La PCa est elle-même régulée par des inhibiteurs de sérine protéase (serpines), tels que : l'inhibiteur de la protéine C, l' α 1-antitrypsine et l' α 2-macroglobuline [25].

Des anomalies de ces acteurs majorent le risque de survenue et de récurrence d'une TV. Il en existe divers types.

Tout d'abord, la résistance du facteur V de Leiden aux actions de la PCa entraîne une hypercoagulabilité (insuffisance à allonger le temps de céphaline avec activateur (TCA)) majorant le risque de 30 à 140 fois chez les sujets homozygotes contre 5 à 8 fois chez les sujets hétérozygotes [6]. Elle fait suite à la mutation du résidu arginine en glutamine à la position 506 dans le gène codant pour le FV [6] [24]. Chez les patients atteints d'une TV l'incidence du facteur V de Leiden est de 20 à 40% [6].

Ensuite, les déficits en PC et PS. Ils touchent indifféremment les deux sexes et peuvent se manifester soit dès la naissance par l'apparition d'un purpura fulminans ou d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) pour les formes homozygotes [6] (1/500 000 patients), soit à l'âge adulte en accentuant le risque de MVTE pour les formes hétérozygotes (transmission autosomique dominante) [24]. Les déficits en PC sont de deux types ; pour le type 1 l'antigène et l'activité sont réduits alors que pour le type 2 seule l'activité est réduite. Ces défauts font suite à des mutations du gène *PROC* (2q13-q14) situé sur le chromosome 2 humain [29]. Les déficits en PS sont quant à eux liés à des mutations du gène *PROS1* (3q11-q11.2) présent sur le chromosome 3 humain. Le type 1 (PS totale réduite) et le type 3 (PS totale normale) sont quantitatifs, par diminution de l'activité anticoagulante et du taux d'antigène PS libre. Le type 2 est quant à lui qualitatif, par diminution de l'activité de la PS [30].



Cellule endothéliale

Figure 8 : Mécanisme d'action de la protéine C et de la protéine S (figure personnelle réalisée d'après [6][7][25][28][11]).

iii. Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI)

Le TFPI (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*) est sécrété par les cellules endothéliales. Il se fixe et inhibe le FXa (TFPI/FXa), formant ensuite le complexe quaternaire TFPI/FXa + FT/FVIIa dans lequel le FVIIa est également inhibé (ancienne voie extrinsèque de la coagulation). Il intervient ainsi dans la régulation de la coagulation. Actuellement, aucune pathologie prothrombotique n'est connue à la suite d'un déficit en TFPI [7].

iv. Autres inhibiteurs

D'autres inhibiteurs naturels de la coagulation interviennent dans la régulation de cette mécanique, tels que : l' α 2-macroglobuline ou des inhibiteurs appartenant à la famille des serpinés comme l'inhibiteur dépendant de la protéine Z, le second cofacteur de l'héparine, la protéase nexine-1 et l'inhibiteur de la protéine C1 du complément [27].

3. La fibrinolyse

Troisième et dernière phase de l'hémostase, la fibrinolyse (figure.9). Elle permet de dissoudre le caillot de fibrine afin de limiter son accroissement dès que l'endothélium est restauré et rend sa perméabilité au vaisseau sanguin. La fibrinolyse débute en même temps que la coagulation [6] [7]. Pour ce faire, le plasminogène, une proenzyme d'origine hépatique présente dans le sang et les liquides interstitiels, est transformée en plasmine. Cette conversion est permise par deux activateurs, à savoir [7] [12] :

- L'activateur du plasminogène (t-PA, Tissue Plasminogen Activator), l'activateur principal. Il est synthétisé par l'endothélium vasculaire lors d'un stimulus (traumatisme, exercice, stress, hypoxie).
- L'urokinase (u-PA, Urokinase-type Plasminogen Activator) résultant de la conversion de la pro-urokinase (synthétisée par le rein) au niveau du caillot. Cette activation est favorisée par le système contact (kallicroïne).

La plasmine est une enzyme protéolytique (protéase à sérine, non spécifique) qui permet la dégradation de la fibrine par clivage de ses ponts peptidiques. Cette destruction entraîne la libération de produits de dégradation de la fibrine (PDF) hétérogènes et de D-Dimères. Cependant, elle peut aussi dégrader certains facteurs de la coagulation (FV et FVIII), ainsi que le fibrinogène [6] [7].

Afin d'éviter l'emballement de cette mécanique, plusieurs inhibiteurs s'activent. D'une part, les inhibiteurs de l'activateur du plasminogène (PAI) [6] [7]:

- PAI-1, l'inhibiteur principal du t-PA. Il inhibe également l'u-PA.
- PAI-2, synthétisé par le placenta au cours de la grossesse, inhibiteur préférentiel de l'u-PA.

D'autre part, les inhibiteurs plasmatiques de la plasmine [6] [7]:

- l' α 2-antiplasmine (synthétisée par le foie) d'action rapide, inhibe la plasmine libre.
- l' α 2-macroglobuline

Un autre acteur entre également en jeu, l'inhibiteur de la fibrinolyse activé par la thrombine (TAFI). À la suite de son activation par le complexe FIIa/TM, le TAFI supprime les sites de fixation du plasminogène à la surface de la fibrine en cours de dégradation (résidus de lysine en position C terminale), induisant ainsi le ralentissement de la fibrinolyse [12] [31].

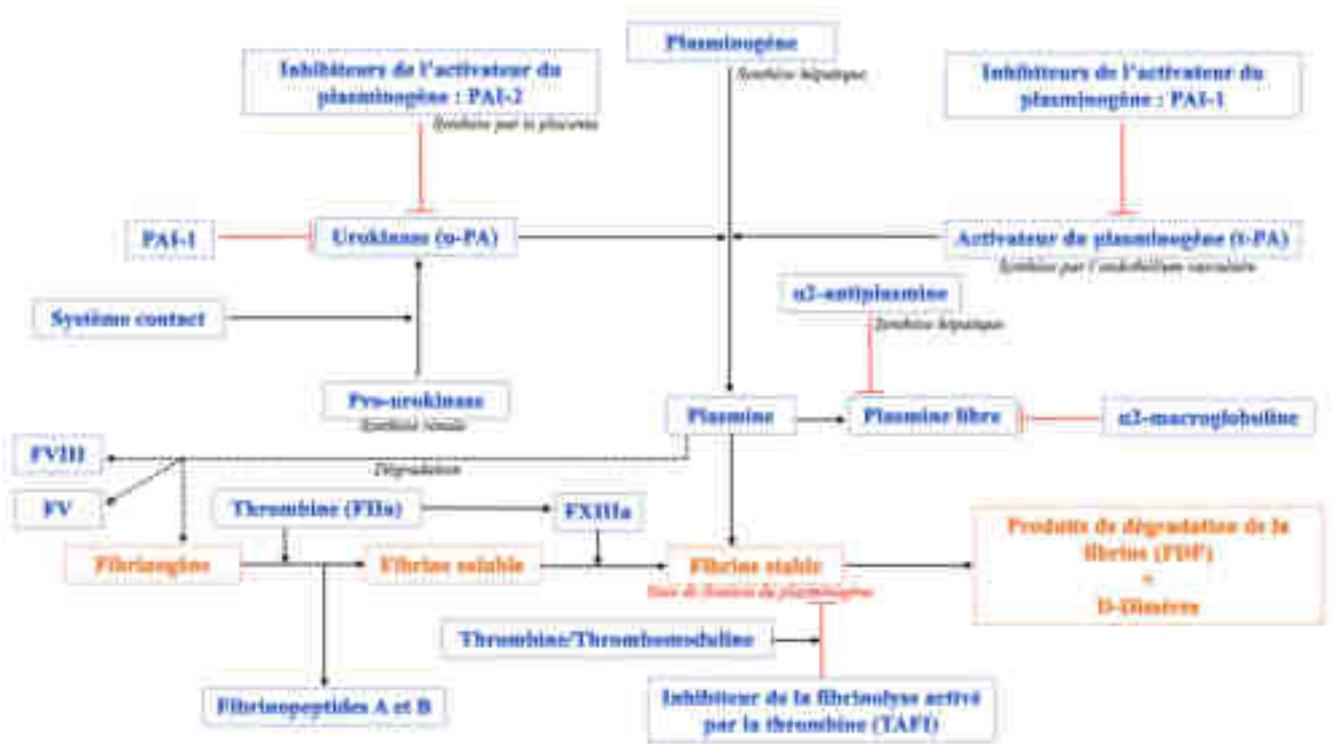


Figure 9 : La fibrinolyse. La voie de formation de la fibrine en orange et en bleu les mécanismes d'activation et de régulation (figure personnelle réalisée d'après [7][6][12]).

B. Anatomie et physiologie du système veineux

1. Anatomie générale

Le système veineux assure le retour du sang, pauvre en oxygène et riche en gaz carbonique, des veinules à l'oreillette droite du coeur. Il constitue également un réservoir sanguin important (environ 2/3 du volume sanguin total [2]).

a) Structure de la paroi veineuse

La paroi veineuse est mince, souple, peu élastique et possède une faible capacité de contraction, mais elle est facilement déformable [2] [32]. Formée de trois tuniques concentriques (figure.10), dont l'organisation en couches est moins nette que celle observée dans les artères ; Elle comprend de l'extérieur vers sa lumière [2] [33] [34] :

- L'adventice ou tunique externe, comprenant du tissu conjonctif riche en fibre de collagène (assurant la résistance de la paroi), des terminaisons nerveuses, lymphatiques et sanguines (vasa vasorum) permettant la trophicité de la veine.
- La média ou tunique intermédiaire, principalement constituée de fibres musculaires lisses (responsables des variations du calibre veineux) et des fibres élastiques alternant avec des fibrilles de collagène.
- L'intima ou tunique interne, formée de l'endothélium (épithélium simple pavimenteux) et de tissu conjonctif, reposant sur la lame basale. Elle forme également des replis à l'origine des valvules veineuses.

La composition histologique est toutefois de proportion variable. En effet, les veines situées à proximité du coeur sont riches en tissu conjonctif et pauvres en muscle lisse. Les veines des membres inférieurs possèdent quant à elles un muscle lisse bien développé, lié à la charge hydrostatique des veines des membres inférieurs et du bassin [2] [34]. Cependant, des exceptions existent, comme au niveau de la rétine où les veines sont dénuées de muscle lisse ou au contraire au niveau des veines du corps caverneux qui possèdent des muscles en proportions plus importantes [34].

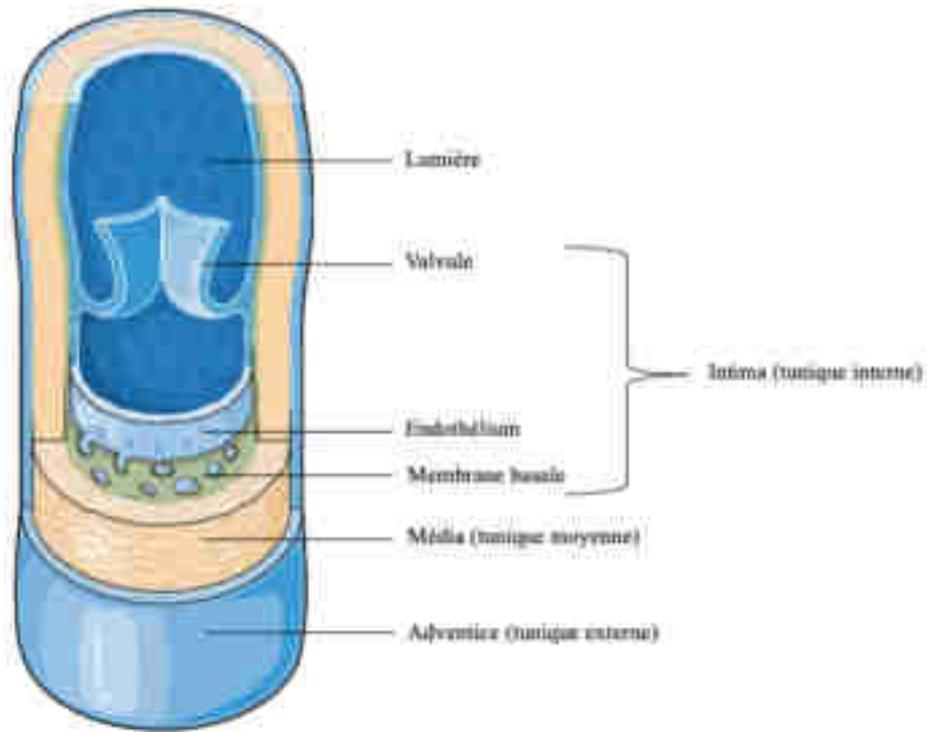


Figure 10 : Structure de la paroi veineuse (figure personnelle réalisée d'après [32][11]).

b) Le système veineux des membres inférieurs

Le retour veineux des membres inférieurs vers le cœur est assuré par deux réseaux veineux, le réseau veineux superficiel et le réseau veineux profond. Ces derniers sont anastomosés entre eux par des veines perforantes. Les veines communicantes relient quant à elles des veines au sein d'un même réseau. L'anatomie veineuse décrit des troncs veineux systématiques (figure.11), cependant de nombreuses variabilités interindividuelles existent [1] [35].

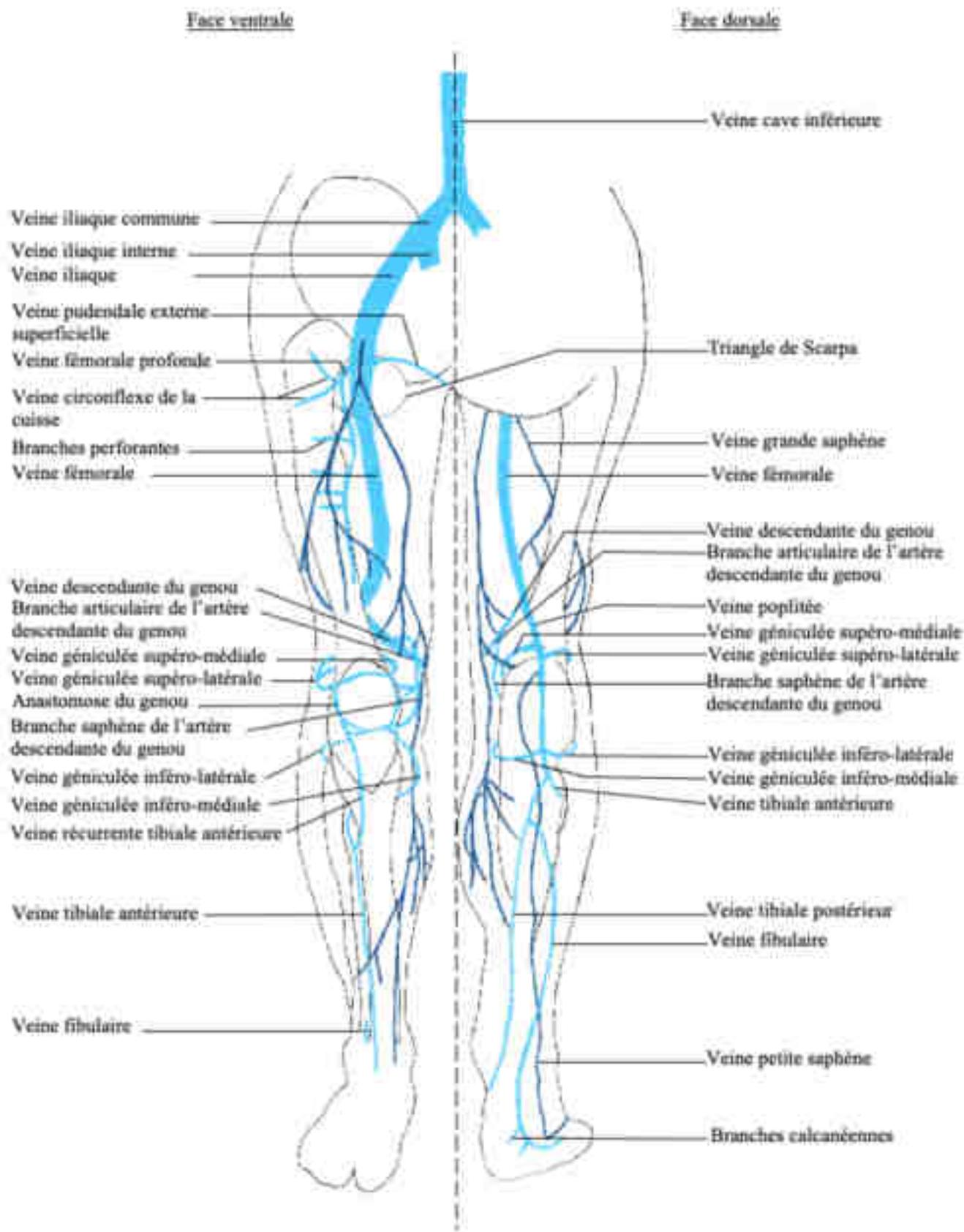


Figure 11 : Les veines des membres inférieurs, vues des faces ventrale et dorsale. Le système veineux profond en bleu clair et le système veineux superficiel en bleu foncé (figure personnelle réalisée d'après [1][36]).

i. Le système veineux profond

Le système veineux profond (figure.11) draine 90% du sang veineux des membres inférieurs [1]. Satellites des artères et de diamètre plus large que celles-ci [2], les veines profondes sont au nombre de deux pour une artère en périphérie [33].

Au niveau de la jambe (sural), se situent les deux veines tibiales antérieures et les deux veines tibiales postérieures. Les veines tibiales antérieures font suite aux veines métatarsiennes dorsales du pied. Les veines tibiales postérieures, naissent quant à elles de la réunion des veines plantaires latérales et médiales du pied. Ces veines tibiales postérieures s'unissent aux veines fibulaires (ou péronières – dans lesquelles se déversent les branches calcanéennes) pour former le tronc veineux tibio-péronier. Ce dernier est rejoint par les veines tibiales antérieures, sous le pli du genou au niveau de l'arcade du muscle soléaire, pour donner naissance à la veine poplitée [1] [33] [36]. De plus, les veines jumelles et les veines solaires se jettent dans la veine poplitée. Les veines jumelles se jettent plus particulièrement au niveau du creux du poplité (figure.12) [33] [37].

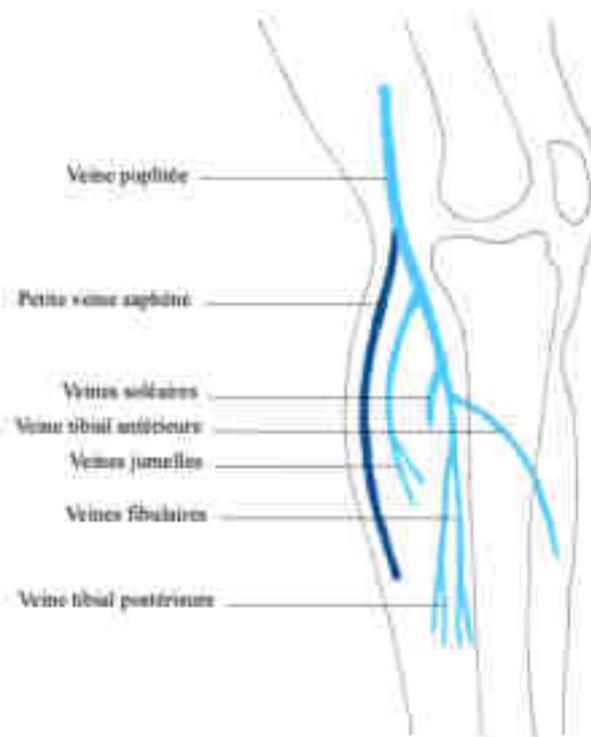


Figure 12 : Représentation des veines surales, des veines jumelles et des veines solaires. Le système veineux profond en bleu clair et le système veineux superficiel en bleu foncé (figure personnelle réalisée d'après [38]).

Au niveau de la cuisse, la veine poplitée remonte le long de l'artère poplitée, au travers de la fosse poplitée, jusqu'à l'anneau des adducteurs où lui fait suite la veine fémorale. Cette dernière

progressive dans le canal fémoral, remonte au niveau du triangle de Scarpa où la veine fémorale profonde la rejoint. De plus, de nombreuses afférentes de cette veine se ramifient au niveau du genou (la veine supéro-médiale et latérale du genou, la veine récurrente tibiale antérieure, la veine inféro-latérale du genou et la veine descendante du genou) [1] [36].

Au niveau du pli de l'aîne, dans l'espace sous-péritonéal, la veine fémorale commune se poursuit par la veine iliaque externe. La réunification des veines pré-sacrées et des branches viscérales venant des organes pelviens constitue la veine iliaque interne (ou veine hypogastrique). Ainsi, la rencontre des veines iliaques externe et interne constitue la veine iliaque commune (primitive). La rencontre des deux veines iliaques communes (droite et gauche) a lieu au niveau de la cinquième vertèbre lombaire, où elles forment la veine cave inférieure [1] [36].

ii. Le système veineux superficiel

Les veines superficielles cheminent dans le tissu cellulaire sous-cutané, entre l'aponévrose et la peau, assurant le drainage de 10% du sang veineux des membres inférieurs [1].

Ce réseau est principalement constitué de deux veines, la grande veine saphène (GVS) ou saphène interne et la petite veine saphène (PVS) ou saphène externe. La GVS naît de la veine marginale interne à l'extrémité interne de l'arcade veineuse dorsale du pied. La PVS naît quant à elle de la veine marginale externe à l'extrémité externe de cette même arcade. L'arcade veineuse dorsale, convexe en avant, recueille les veines métatarsiennes superficielles, issues de la réunion des deux veines digitales superficielles dorsales de chaque orteil. Des branches perforantes (proximales et distales) relient également les veines métatarsiennes plantaires profondes au réseau dorsal superficiel.

La veine de Giacomini est une communicante inconstante, qui anastomose ces deux veines au niveau de la jambe ou de la cuisse [1].

La GVS (figure.13) (diamètre de 4-5 mm) passe devant la malléole interne, monte verticalement suivant le bord postéro-interne du tibia, puis évolue en arrière de la face latérale du condyle fémoral. Elle poursuit sa route jusqu'au trigone fémoral (triangle de Scarpa) situé sur la partie antéro-médiale de la cuisse où elle traverse le fascia criblé (par la fosse ovale) et forme une crosse (diamètre de 6-7 mm) avant de s'aboucher à la veine fémorale [1] [33] [36] [39].

À noter que de multiples variations anatomiques existent. Par exemple, le chemin de la saphène interne peut être en partie ou totalement dédoublé, aussi bien au niveau crural (1/3 des cas) qu'au niveau de la jambe (1/2 des cas) [1]. Elle présente également plusieurs veines afférentes (ou saphènes accessoires).

Au niveau de la jambe se dessine la saphène antérieure jambière qui naît du dos du pied et draine le secteur pré-tibial. Ensuite, la saphène postérieure jambière (ou veine de Léonard), qui elle naît à la

pointe de la malléole interne. Cette dernière recueille sur son chemin les trois perforantes de Cockett, avant de rejoindre la saphène interne sous le genou [40].

Au niveau de la cuisse deux veines principales se profilent, la saphène accessoire antérieure crurale et la saphène accessoire postérieure crurale. La première naît au niveau des veines marginales, alors que la seconde peut débiter de la GVS ou d'une veine perforante de Cockett. Leurs terminaisons sont très inconstantes, et peuvent se jeter à divers niveaux dans le tronc saphénien ou encore dans les veines fémorales superficielle ou commune [1].

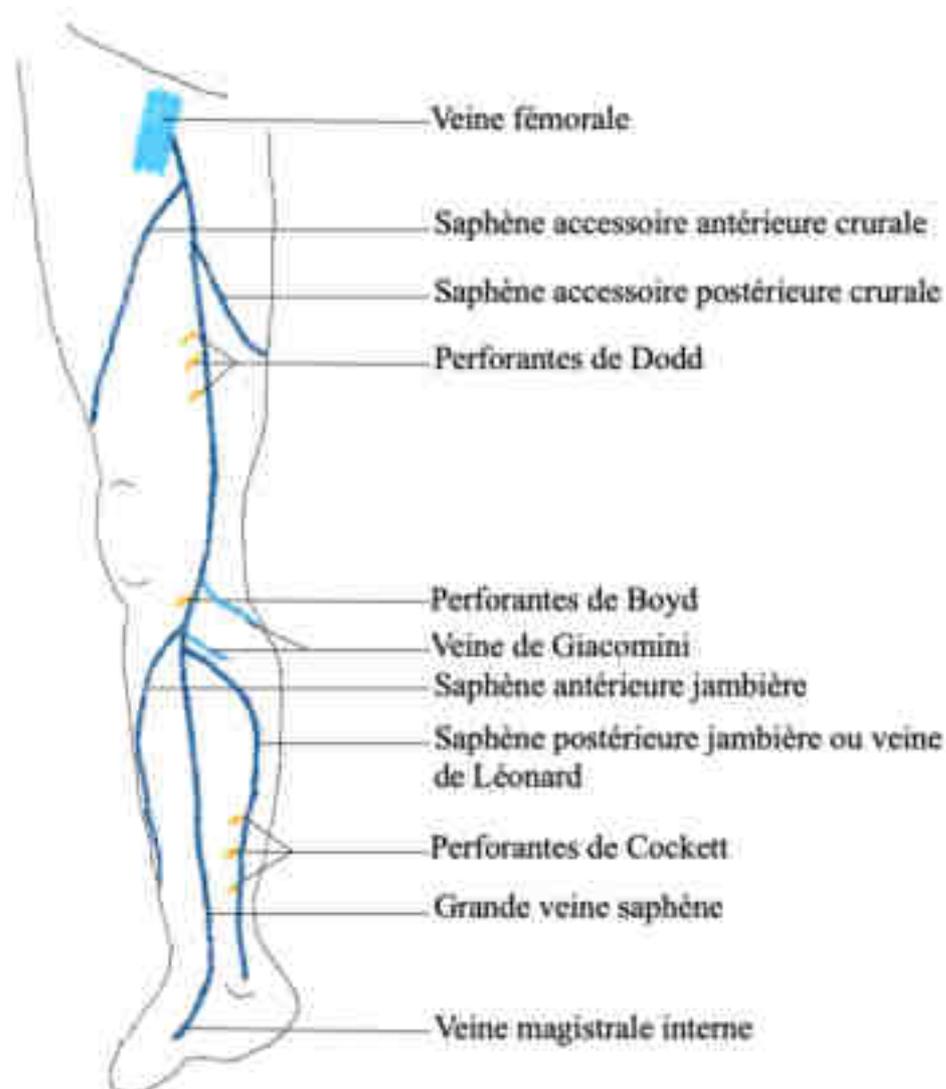


Figure 13 : Territoire de la grande saphène. Vue de la face ventrale et représentation des veines perforantes en jaune (figure personnelle réalisée d'après [1][36]).

La PVS (figure.14), d'abord sus-aponévrotique, passe en dessous et derrière la malléole externe, dans le sillon rétro malléolaire externe. Puis, elle monte verticalement le long de la ligne médiane sur la face postérieure de la jambe, jusqu'au creux poplité, où elle devient sous-aponévrotique avant de décrire une crosse et de se jeter dans la veine poplitée (3-4 cm au-dessus du pli cutané du genou [41]). Son trajet

peut cependant présenter plusieurs variations anatomiques [1] [33] [42]. Tout d'abord, au niveau de sa terminaison, elle peut soit former un tronc commun avec les veines gastrocnémiennes internes avant de s'aboucher à la veine poplitée (50% des cas), soit ne pas présenter de crosse. Dans ce dernier cas, trois conformations sont décrites. Premièrement, la PVS peut traverser le creux poplité pour rejoindre la veine fémorale superficielle ou la veine fémorale profonde, constituant ainsi le premier segment de la veine Giacomini. Deuxièmement, elle peut se terminer au-dessus du pli du genou via un réseau peu généralisé se drainant dans le réseau des veines musculaires de la cuisse. Troisièmement, elle peut s'aboucher sous le genou, dans la perforante gemellaire médiale ou dans un arc inter-saphène [40] [41]. Ensuite, le tronc saphène externe perfore l'aponévrose au tiers moyen de la jambe dans 60% des cas, au tiers supérieur de la jambe dans 30% des cas, au tiers inférieur de la jambe dans 6% des cas. Dans les 4% restants, il reste sus-aponévrotique jusqu'au creux poplité [1] [33].

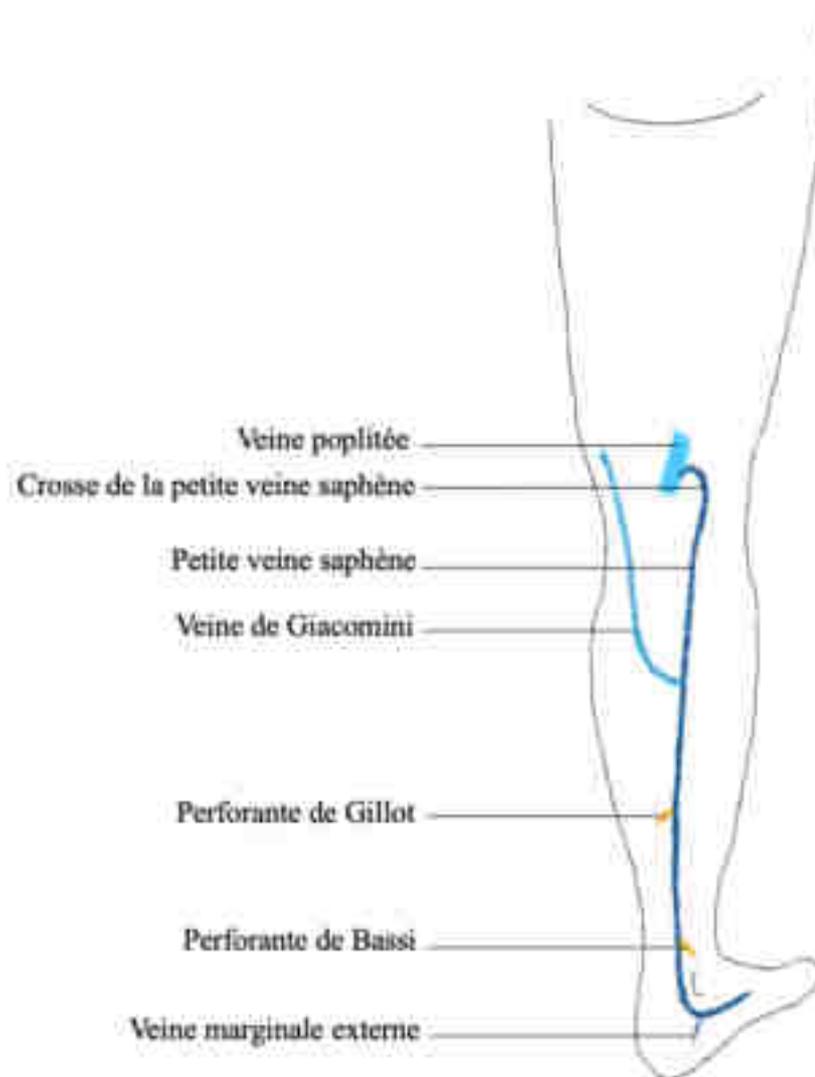


Figure 14 : Territoire de la petite saphène. Vue de la face dorsale et représentation des veines perforantes en jaune (figure personnelle réalisée d'après [1][36]).

iii. Les veines perforantes

Les veines perforantes peuvent présenter diverses fluctuations interindividuelles. Ainsi leur localisation, leur diamètre, leur profondeur sous la peau, ou encore leur nature directe ou indirecte (qui passe par l'intermédiaire d'une veine musculaire), centrée ou excentrée, simple ou ramifiée, peuvent varier [40] [41]. Elles drainent le sang veineux de la superficie vers la profondeur et leur dysfonctionnement peut être à l'origine de varices [33]. De nombreuses perforantes existent. Ci-dessous sont présentées les plus régulièrement décrites, sujettes à la maladie variqueuse [1] [40] [43] :

- Les perforantes du territoire de la GVS comprennent trois groupes de veines fortement incriminés :
 - Les trois perforantes de Cockett (supérieure, médiane et inférieure), localisées au tiers distal de la jambe le long de la saphène postérieure jambière, permettent la communication de cette saphène aux veines tibiales postérieures.
 - Les veines perforantes de Boyd, situées au tiers proximal de la jambe, relient la GVS ou ses collatérales au tronc veineux tibio-péronier ou aux veines tibiales postérieures.
 - Les trois veines perforantes de Dodd (ou veines perforantes du canal de Hunter), décrites au niveau de la face interne de la cuisse, joignent la GVS à la veine fémorale superficielle.
- Les perforantes du territoire de la PVS, comptent deux veines perforantes principales, à savoir :
 - La veine perforante polaire inférieure de Gillot, joignant la PVS aux veines jumelles internes ou aux veines tibiales postérieures.
 - La veine perforante de Bassi, reliant la PVS aux veines péronières.

2. Le retour veineux

Le retour veineux permet d'assurer la remontée du sang veineux situé à l'extrémité du corps jusqu'à l'oreillette droite du cœur. Ce dernier est dépendant de nombreux éléments, tels que des facteurs hémodynamiques (la pression veineuse, la viscosité du sang, la déformabilité des veines) et plusieurs mécanismes (les valvules veineuses, les systèmes de pompes musculaires des membres inférieurs, la pompe cardio-respiratoire etc.). Un dérèglement d'un de ces derniers ou une immobilité prolongée conduit alors à une insuffisance veineuse pouvant s'aggraver (TV ou EP) en l'absence de traitement [44].

a) Les éléments hémodynamiques

La position du corps influence la pression veineuse exercée au niveau des membres inférieurs, notamment au niveau de la cheville (figure.15). En décubitus, cette pression veineuse est de l'ordre de

10 mm Hg, contre environ 50 mm Hg en position assise. En orthostatisme (position debout immobile), elle grimpe jusqu'à 90 mmHg. Cette augmentation rapide s'explique par la pesanteur s'exerçant sur le sang due à la gravité terrestre [2] [45]. D'où la pression hydrostatique (P) :

$$P = \rho gh$$

Avec :

- ρ : la densité du sang (fluide non-Newtonien)
- g : l'accélération de la pesanteur
- h : la différence de hauteur entre le point considéré et le cœur

De plus, les capacités de déformation des veines leur permettent d'augmenter leur contenance, devenant un réservoir sanguin et conduisant au ralentissement du remplissage cardiaque [45].

Lors de la marche, la pression diminue graduellement jusqu'à environ 20 mm Hg, grâce à plusieurs mécanismes comme la pompe musculaire du mollet et l'écrasement de la voûte plantaire [2].

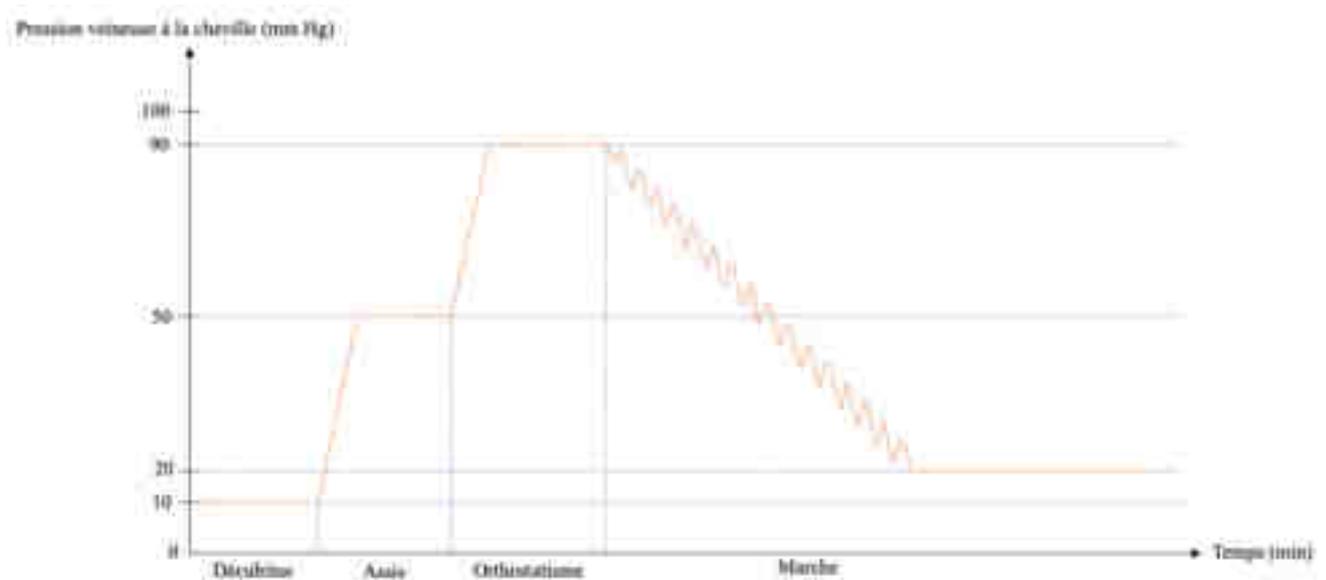


Figure 15 : Pression veineuse à la cheville en mm Hg en fonction du temps en minutes : représentant l'influence de la position sur le gradient de pression (figure personnelle réalisée d'après [2][45]).

D'autres paramètres influencent aussi la vitesse d'écoulement du flux sanguin, comme le diamètre des vaisseaux [2].

b) Les valvules veineuses

Les valvules veineuses (figure.16) sont présentes dans presque tout le réseau veineux, excepté dans les veines caves. Leur rôle est de diriger le flux sanguin de manière unidirectionnelle vers

l'oreillette droite tout en empêchant un reflux [2]. Situées dans les sinus (dilatation de la paroi veineuse), elles sont formées par le prolongement de l'intima en deux replis endothéliaux en forme de voile concave vers le haut, mobiles dans la lumière [34]. Plus les veines s'éloignent du cœur, plus leur calibre est étroit, et plus elles contiennent de valvules [2] [33]. Leur mécanique se décompose en quatre phases et est dépendante du gradient de pression [2] :

- L'ouverture : lors de la systole, l'augmentation de la pression en amont entraîne l'écartement des deux voiles présents à la face luminale de la veine.
- L'équilibre : la pression induite sur la valvule est identique en amont et en aval, les voiles se maintiennent écartés permettant l'écoulement du flux sanguin vers le cœur. Le flux forme un tourbillon dans les sinus ce qui limite la stase veineuse.
- Le rapprochement : les deux voiles se rapprochent lorsque la pression à la face luminale de la valvule diminue (la pression en aval est alors supérieure à celle en amont).
- La fermeture : lors de la diastole, les deux bords sont accolés sur le tiers supérieur de leur hauteur, s'opposant ainsi au reflux sanguin.

Au niveau des veines distales, en position debout, la fermeture est dépendante de la pression hydrostatique. Alors qu'au niveau des veines proximales, une fermeture momentanée est possible par les cycles de la ventilation pulmonaire [2].

L'incontinence de ces des valvules entraîne une stase sanguine à l'origine des varices.



Figure 16 : Représentation du sens du flux sanguin en fonction de l'étanchéité des valvules veineuses [46].

c) La pompe veineuse plantaire

Au niveau du pied sont décrits un réseau veineux superficiel (semelle de Lejars) recouvrant la voûte plantaire, ainsi qu'un réseau veineux profond constitué des veines plantaires, analogue à un réservoir sanguin [47] [48]. Un réseau de perforantes est également décrit [48].

Lors de la marche (ou de la course), la pompe veineuse plantaire (figure.17) s'active. Son mécanisme se décompose en trois étapes, à savoir [48] :

- La phase d'appui : l'appui du pied sur le sol conduit à la compression des réseaux veineux (le sang circulant de la superficie vers la profondeur), et donc du réservoir sanguin.
- La phase d'impulsion : l'appui se situe alors au niveau de la pointe du pied, permettant la flexion des orteils, la contraction des muscles et donc la compression de la pompe. Le sang contenu dans les veines profondes plantaires (25-30 mL) est chassé dans les veines tibiales postérieures, ainsi que dans les veines saphènes.
- La phase de suspension : le pied est alors suspendu dans le vide, permettant le remplissage de la pompe.

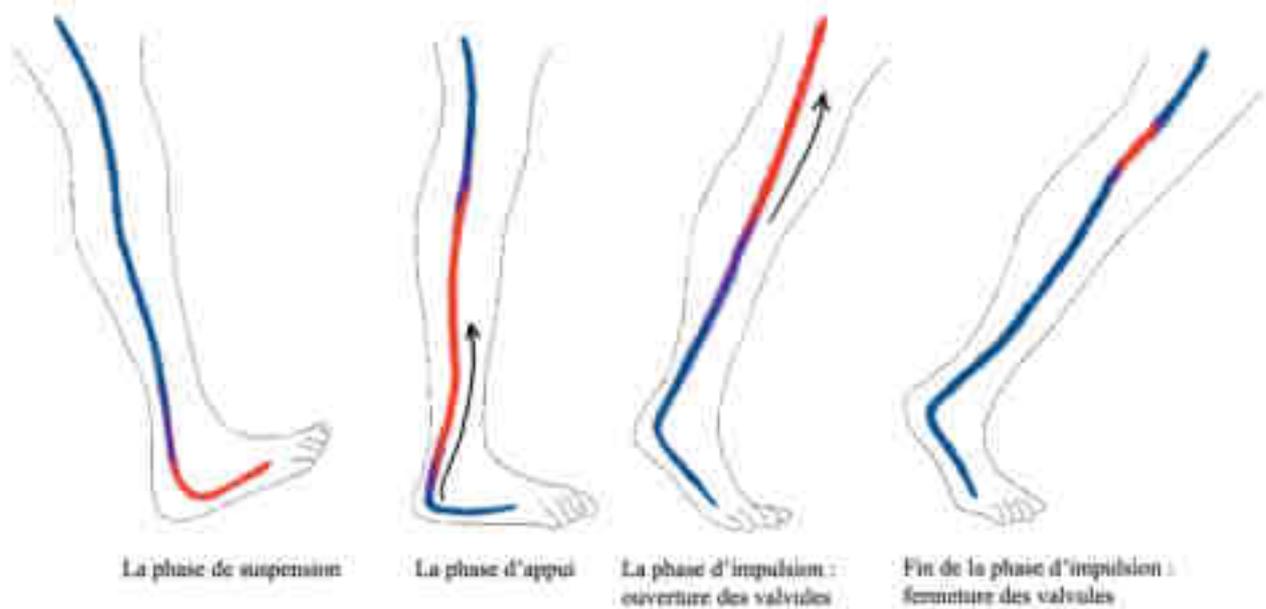


Figure 17 : La semelle veineuse plantaire (figure personnelle réalisée d'après [49][50]).

d) La pompe musculaire du mollet

En orthostatisme, les muscles du mollet sont détendus, la pression veineuse à la cheville est forte (90mm Hg), les valves sont ouvertes et le flux sanguin est lent [45]. Lors de la marche (ou de la course), les muscles des membres inférieurs se contractent périodiquement. Ainsi, lors de la contraction musculaire (apparentée à la systole), les veines du réseau profond des membres inférieurs localisées au sein de la masse musculaire ou sous l'aponévrose sont comprimées, expulsant le sang vers le coeur. En parallèle, les valves hautes s'ouvrent ce qui permet le passage du flux. Les valves basses quant à elles se ferment évitant les reflux et permettant le fractionnement de la colonne de sang. Lors du relâchement musculaire (apparenté à la diastole), le sang remplit l'espace entre deux valves, ce qui

permet de diminuer les résistances et donc la pression en amont. Le flux sanguin se dirige toujours des zones de fortes pressions vers les zones de basses pressions [45]. Cette pompe (figure.18) permet donc l'augmentation du retour veineux vers l'atrium droit et la réduction de la pression veineuse distale, induisant ainsi l'allègement de la tension pariétale, la hausse de la pression veineuse centrale (lutte contre l'hypotension) ainsi que le développement du gradient artérioveineux des membres inférieurs [2].

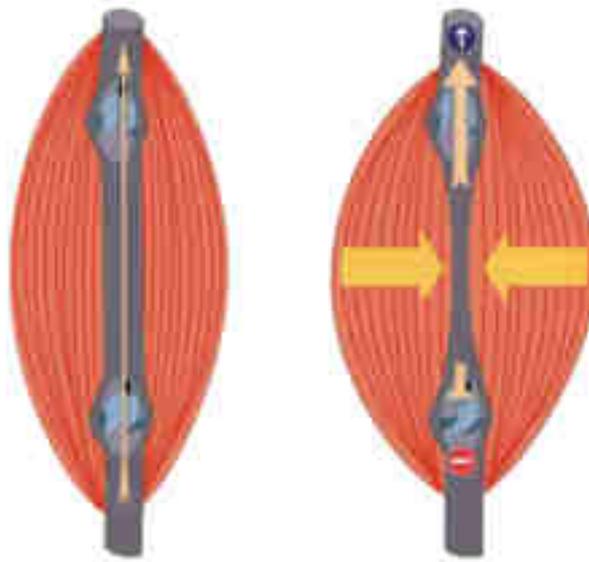


Figure 18 : La pompe musculaire du mollet. À gauche, le flux sanguin lors du relâchement musculaire (ou orthostatisme). À droite, l'éjection du sang vers le cœur lors de la contraction musculaire [2].

e) La pompe cardio-respiratoire

Le diaphragme, est le principal muscle de l'inspiration, il permet la modulation du flux veineux. Ainsi, lors de l'inspiration, il s'abaisse vers la cavité abdominale entraînant l'augmentation du volume de la cage thoracique. De ce fait [2] :

- La pression intrathoracique diminue : le sang des veines des membres supérieurs et des veines cervicales s'écoule plus aisément vers la veine cave supérieure. Le flux de la veine cave supérieure vers l'atrium droit est donc plus important, permettant d'augmenter la force de contraction du ventricule droit.
- La pression intra-abdominale augmente : éjectant le sang de la veine cave vers l'atrium droit et ralentissant l'écoulement du sang des veines fémorales.

A contrario, lors de l'expiration, cette mécanique s'inverse. Le flux sanguin des membres inférieurs s'accroît et c'est la force de contraction du ventricule gauche qui se voit augmenter. De plus, l'augmentation du rythme respiratoire (fréquence et amplitude), par exemple lors d'une activité physique, entraîne une augmentation du retour veineux et du débit cardiaque [2].

Le cœur régule le débit sanguin lors de ses cycles (systoles et diastoles) en adaptant la fréquence et la force de contraction lors des changements de tensions artérielle. De ce fait, si la pression veineuse centrale augmente (par exemple à la suite de la diminution des résistances périphériques), le retour veineux dans l'oreillette droite augmente, entraînant une augmentation des volumes diastoliques ventriculaires et par conséquent du volume d'éjection systolique du ventricule gauche, ainsi que de la fréquence cardiaque, entraînant par conséquent une augmentation de la pression artérielle systémique. À l'inverse, si le débit cardiaque augmente, le sang situé dans les veines est envoyé vers les artères ce qui contribue à la diminution de la pression veineuse centrale [2].

f) Autres mécanismes

Le retour veineux est également favorisé par d'autres mécanismes. Ainsi, lors de la marche, la contraction des muscles de la cuisse (pompe musculaire de la cuisse) et la mobilisation des articulations des membres inférieurs contribuent au bon fonctionnement de ce retour [45].

C. Physiopathologie

La thrombose veineuse profonde (ou phlébite profonde) des membres inférieurs se caractérise par la formation d'un thrombus dans une veine obstruant de manière partielle ou totale la circulation sanguine. Le caillot se forme la plupart du temps au niveau distal, à la hauteur des veines solaires et de l'abouchement des collatérales [2]. Les connaissances sur les processus thrombotiques menant à sa formation ne cessent d'évoluer au cours du temps.

Les thromboses sont le résultat de la rupture de l'équilibre précaire entre les facteurs procoagulants et les facteurs anticoagulants, les mécanismes fibrinolytiques, ainsi que les facteurs de risques héréditaires ou acquis. En 1956, Rudolph Virchow évoque la présence de trois facteurs prédisposant au risque de formation de la thrombose. Cette triade, toujours valide aujourd'hui se voit enrichie par un quatrième élément, la dysrégulation immunitaire (les polynucléaires neutrophiles et l'inflammasome). Le modèle actuel du processus thrombotique donne de ce fait lieu à la tétrade de la thrombose (figure.20) [1] [5].

1. La triade de Virchow

Virchow, un médecin Allemand, énonce en 1956 trois mécanismes cellulaires favorisant la formation d'un caillot (la triade de Virchow) : la stase veineuse, l'altération de la paroi veineuse et les anomalies de l'hémostase (figures.20). Ces trois mécanismes complémentaires prédisposent ainsi à un état prothrombotique [1].

a) La stase veineuse

La stase veineuse correspond au ralentissement du flux sanguin dans les membres inférieurs, entraînant l'accumulation des cellules sanguines, ainsi que des variations hémodynamiques du flux. Ce ralentissement peut être provoqué par de nombreux mécanismes [1] [5] :

- L'immobilisation prolongée, qui peut avoir diverses origines :
 - Non pathologique : la grossesse, le sédentarité, les voyages ...
 - Pathologique : suite opératoire, fractures ...
- L'insuffisance veineuse
- L'insuffisance cardiaque évoluée
- L'hypovolémie entraînée par une déshydratation sévère
- La compression des veines par un obstacle, tel qu'une tumeur
- L'obésité
- L'anévrisme

b) L'altération de la paroi veineuse

Les lésions de l'endothélium vasculaire sont principalement causées lors de chirurgies, par des traumatismes, ainsi que par l'utilisation de dispositifs intraveineux (seringues, cathéters, chambres implantables, prothèses valvulaires cardiaques). De plus, au niveau des valvules, l'hypoxie résultant d'une stase induit la dégradation de la paroi veineuse [1] [5].

c) Les anomalies de l'hémostase

L'hypercoagulabilité peut avoir des causes diverses, pouvant être héréditaires ou acquises. Premièrement, des défauts peuvent avoir lieu à chaque étape de l'hémostase (l'hémostase primaire, la coagulation, la fibrinolyse). Deuxièmement, chaque acteur de l'hémostase peut présenter des anomalies (les éléments figurés du sang, les cellules sanguines) [1].

2. L'immuno-thrombose

L'immuno-thrombose met en jeu des acteurs du système immunitaire, tels que les polynucléaires neutrophiles (PN) et les monocytes. Leur contribution dans l'état pré-thrombotique des événements thrombotiques veineux (et artériels) est de démonstration récente [5] [51].

a) Le rôle des polynucléaires neutrophiles (PN)

Appartenant à la lignée des globules blancs, les PN forment la première ligne de défense du système immunitaire, notamment par leur fonction de phagocytose. Depuis peu, il a été montré qu'ils pouvaient également être impliqués dans la formation du thrombus, principalement veineux, lors d'une hyper inflammation causée par des bactéries ou une dysfonction de l'endothélium. Ces neutrophiles forment un filet d'ADN (NET), ainsi que des microparticules dérivées des neutrophiles (NMP) qui expriment et exposent le facteur tissulaire [5].

i. Les pièges extracellulaires des neutrophiles (NET)

Les NET (figure.19) sont composés de chromatine, d'acide désoxyribonucléique (ADN), d'histones et de protéines granulaires aux propriétés antimicrobiennes. Il s'agit d'une structure extracellulaire [5] [51]. Ils sont formés lors de deux réactions, à savoir [5] :

- La NETose lytique, est une mort cellulaire lente programmée des PN qui conduit à la décondensation de leur chromatine soumise à la peptidylarginine désaminase (PAD4) ainsi qu'à d'autres enzymes des neutrophiles. Ces dernières sont à l'origine de l'hypercitrullination des histones (H3 et H4), qui se chargent négativement et activent les facteurs contact de la coagulation (FXII, FXI et KHPM).
- La NETose vitale, médiée par le récepteur Toll-like-4 (TLR4) est un processus plus rapide, ne conduisant pas à la mort des PN. En effet, de l'ADN, des histones et des sérines protéases sont déversés à partir de PN intacts et sont soumis aux mêmes phénomènes que lors de la NETose lytique.

Les NET favorisent la formation d'un thrombus par leur activité procoagulante via divers mécanismes. Premièrement, la structure des NET similaire à un échafaudage permet leur liaison aux plaquettes et aux globules rouges (GR) [51]. La liaison aux plaquettes se fait aux histones et à l'ADN des NET via le domaine A1 du vWF présent sur ces dernières. Les récepteurs TLR2 et TLR4 des plaquettes sont alors stimulés et permettent l'activation plaquettaire. Ainsi, une fois activées les plaquettes se lient aux PN via la GPIb ce qui amplifie l'agrégation plaquettaire et la NETose, donc la formation du thrombus [5]. Deuxièmement, le système de coagulation est activé (d'après le modèle de la cascade de coagulation). Cette activation se fait par la voie intrinsèque via l'activation du FXII, lui-même favorisant la formation des NET et par la voie extrinsèque, via le FT et la disulfure isomérase présents sur les NET [5]. Troisièmement, les sérines protéases qu'ils contiennent induisent l'inactivation protéolytique de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire conduisant à la formation de fibrine et de caillots de thrombine [5].

L'activation des neutrophiles et donc de la libération de NET se produit dans un contexte inflammatoire. Leur implication est de ce fait décrite dans certains cancers et maladies auto-immunes (la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, le syndrome des anticorps antiphospholipides, les maladies inflammatoires de l'intestin) et donc dans le risque de thrombose associé [5].

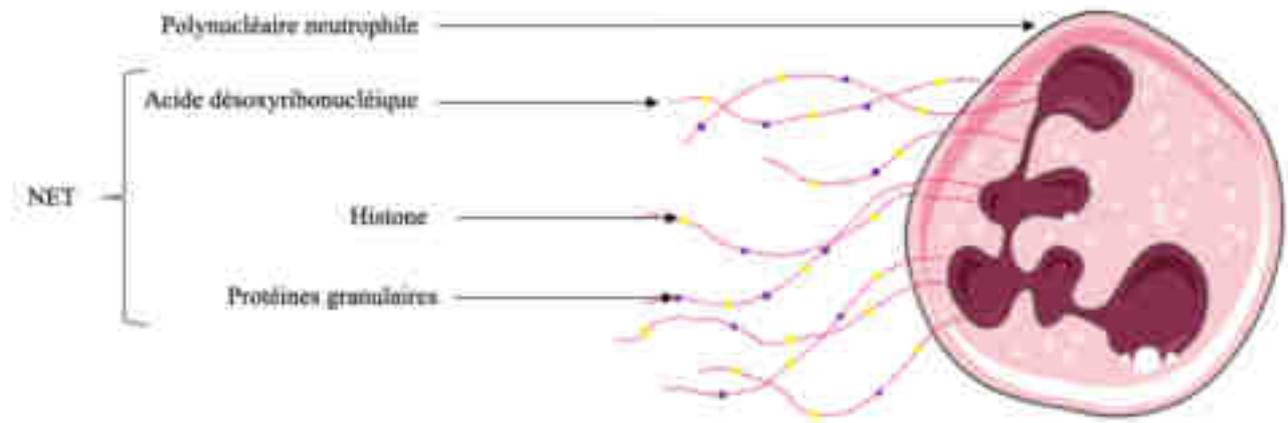


Figure 19 : Pièges extracellulaires des neutrophiles (NET) (figure personnelle réalisée d'après [5][11][51][52]).

ii. Les Microparticules (MP)

Les microparticules (MP) sont de petites vésicules (100-1000 nm) excrétées à la surface de diverses cellules (PN, monocytes, macrophages, plaquettes, GR, cellules endothéliales) lors de leur apoptose ou de leur activation. Elles sont composées d'une bicouche phospholipidique et de protéines de surface cellulaire. Parmi ces protéines de surface, deux sont décrites comme jouant un rôle dans la thrombose :

- La phosphatidylsérine (phospholipide anionique) qui accentue la formation du thrombus par diminution du temps de coagulation et augmentation de la génération de thrombine.
- Le FT qui active le FIX et donc la cascade de coagulation après sa liaison au FVII.

La myéloperoxydase, située quant à elle dans les microparticules dérivées des neutrophiles (NMP), va également contribuer à la formation de la thrombose via un mécanisme de propagation du thrombus par lésion de la paroi vasculaire.

D'autres fonctions des NMP restent encore à être étudiées, telles que leur implication dans l'interaction entre le système immunitaire et la thrombose par un effet prothrombotique [5] [51].

iii. L'inflammasome

L'inflammasome NLRP3, est un complexe multiprotéique retrouvé dans les cellules de la lignée myéloïde. Les études actuelles suggèrent son expression dans les PN. En effet, son activation (en réponse à une hypoxie) engendrerait la production d'interleukine-1 β (IL-1 β) par les PN. Ces dernières possèderaient une action pro-inflammatoire et accélèreraient la formation de la thrombose veineuse [5].

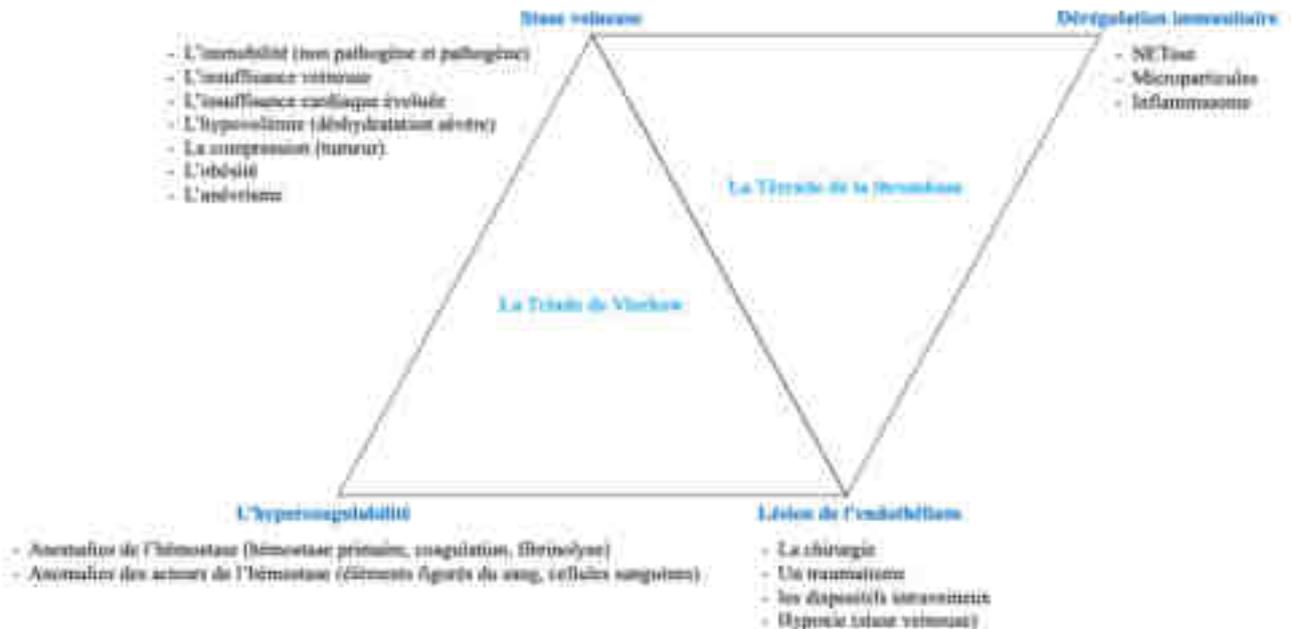


Figure 20 : Tétrade de la thrombose (figure personnelle réalisée d'après [5]).

D. Les facteurs de risques

La MTEV est multifactorielle. Les facteurs de risques y prédisposant sont de nature variée. Certains présentent un risque assez fort pour engendrer à eux seuls le développement d'une MTEV. D'autres facteurs de risques sont plus faibles et ne peuvent pas entraîner à eux seuls une MTEV. Cependant, tous les facteurs de risques sont additifs et synergiques entre eux [2] [51] [53]. Ils se répartissent en deux grandes catégories : les facteurs de risques intrinsèques et les facteurs de risques extrinsèques. Ils peuvent également être transitoires ou persistants [51].

1. Les facteurs de risques intrinsèques

Les facteurs de risques intrinsèques sont propres à chaque patient, souvent héréditaires. Ils ne peuvent pour la plupart pas être modifiés. Ces derniers peuvent eux-mêmes être répartis en deux sous catégories : les risques liés à la clinique et ceux liés à la biologie.

a) Les facteurs de risques cliniques

i. L'âge

De nombreuses études ont mis en évidence l'augmentation de l'incidence des TV suite à l'avancement en âge. La MTEV est rare chez l'enfant et l'adolescent (1/100.000 enfants/an), généralement d'apparition spontanée liée à de fortes prédispositions sous-jacentes [54] [53] [55]. À partir de 40 ans, le risque est significativement plus élevé (1/1000 personnes/an contre 1/10000 personnes/an avant 40 ans) [1] [53]. De plus, l'incidence annuelle pour les personnes de plus de 75 ans est supérieure à 1% [2] [1].

ii. Les antécédents personnels et familiaux de MTEV

La MTEV est une maladie chronique. Ainsi, le fait d'avoir déjà eu un évènement thrombo-embolique augmente le risque de récurrence, particulièrement si lors du premier évènement aucun facteur n'a été mis en évidence. De plus, si un membre de la famille au premier degré a déjà eu une MTEV, le risque est alors multiplié par 2,5, notamment si cet épisode s'est produit à un jeune âge et sans facteurs favorisants [2] [1].

iii. L'obésité

L'obésité est un facteur de risque qui peut être modéré à sévère selon certaines études (risque augmenté de 1,5 à 3 fois) [2] [1].

b) Les facteurs de risques biologiques

Diverses anomalies génétiques de l'hémostase contribuent à la survenue de la MTEV. Ces thrombophilies peuvent être héréditaires ou acquises [2] [56]. Les déficits en inhibiteurs naturels de la coagulation (la PC, la PS, l'AT et le TFPI), les carences en acteurs assurant le bon fonctionnement de ces voies anticoagulantes (la TM, le EPCR) et un taux anormalement élevé en FVIII présentent de forts risques au déroulement d'une MTEV [2] [56]. D'autres risques génétiques sont également décrits comme : une mutation du FV de Leiden (une des thrombophilies les plus fréquentes en France [57]) induisant la résistance de la PCa, une mutation dans la partie 3- non traduite du gène de la prothrombine (20210A) conduisant à l'augmentation de son taux, une dysfibrinogénémie à la suite d'une mutation au niveau de la chaîne gamma du fibrinogène [2] [56]. Des risques plus faibles comme une hyperhomocystéinémie (mutation d'une base cytosine en thymine en position 677 de la méthylène-tétrahydrofolate réductase) [2] [56] ou encore la présence d'allèles homozygotes du FXIII [56] ou le syndrome des anticorps antiphospholipides (maladie auto-immune) [2] [1].

2. Les facteurs de risques extrinsèques

Les facteurs de risques extrinsèques ou acquis sont pour la plupart liés à des situations favorisantes provoquées ou dépendantes de l'environnement, certaines peuvent donc être évitées.

a) Les chirurgies et les traumatismes

La chirurgie et la traumatologie majorent en moyenne à 20% le risque de survenue de MTEV (pouvant atteindre 80% pour une fracture du fémur). Les chirurgies présentant un risque fort sont la chirurgie générale majeure, celle des membres inférieurs (genou et hanche), la chirurgie bariatrique, la chirurgie urologique, la chirurgie gynécologique ou encore la neurochirurgie et les transplantations. Parmi les traumatismes, les plus à risques sont les polytraumatismes, les fractures au niveau des membres inférieurs (bassin, hanche fémur, tibia), les traumatismes médullaires [1] [2] [51] [56].

b) Les cancers

Les cancers actifs, par production anormale et augmentation des facteurs procoagulants et par compression ou invasion des veines [55], représentent un risque chez 10 à 20% des patients ayant une TV [1] [51]. Ils majorent de 8 fois le risque de MTEV [2]. La MTEV est la deuxième cause de mortalité chez ces patients [1] [58] [59]. De plus, les traitements par chimiothérapie et hormonothérapie, ainsi que la pose de cathéter veineux centraux participent à l'augmentation de ce risque [2].

c) Les facteurs de risques hormonaux chez la femme

Au cours de leur vie, les femmes peuvent être sujettes à divers facteurs hormonaux. Premièrement, le risque peut être de cause naturelle, comme lors d'une grossesse. Chez la femme enceinte, des transformations anatomiques et biologiques se produisent. Le risque relatif de thrombose est de ce fait environ 5 fois plus important que chez une femme non enceinte du même âge. L'incidence de manifestation d'une TVP est d'environ 1/1000 grossesses [1] [2]. Cependant, la période la plus à risque est la période postpartum, correspondant aux six semaines suivant l'accouchement. En effet, le risque relatif est alors multiplié par 20 fois par rapport aux femmes non enceintes du même âge [2] [53]. Deuxièmement, le risque peut être d'origine médicamenteuse. Tout d'abord, avec la prise de contraceptifs oestroprogestatifs oraux qui sont à l'origine d'environ 5 à 10 cas pour 10 000 femmes par an. Les contraceptifs oestroprogestatifs de troisième génération (désogestrel ou gestodène) et de quatrième génération (drospirénone) ont un risque 2 fois plus important que ceux de deuxième génération (lévonorgestrel) [2] [55]. Puis, avec la prise d'un traitement hormonal substitutif de la

ménopause, qui augmente quant à lui de 2 à 3 fois le risque de développer une MTEV [2]. Enfin, la procréation médicalement assistée augmente ce risque par 4 [1]. Ces risques d'origine médicamenteuse sont évitables.

d) Les autres facteurs

L'immobilisation prolongée, engendrée dans de nombreuses situations (chirurgie, traumatisme, cancer, grossesse etc.) est un fort facteur de risque de survenue d'une MTEV. Elle peut également survenir de manière transitoire lors d'un voyage, multipliant par 1,8 ce risque. De plus, le risque augmente de 18% pour chaque tranche de 2 heures supplémentaires au-delà de 4 heures de vol [2].

D'autres situations physiopathologiques peuvent entraîner un risque de TVP, notamment certaines affections médicales aiguës (entraînant souvent une hospitalisation), telles que : l'accident vasculaire cérébral, l'insuffisance cardiaque et respiratoire, l'infarctus du myocarde, le syndrome néphrotique et certaines ma maladies inflammatoire (à titre d'exemple, les rectocolites hémorragiques et la maladie de Crohn majorent de 2 à 3 fois le risque) etc. [2] [1].

Présentant des risques plus faibles, le tabagisme chronique et la toxicomanie par voie IV sont également à prendre en compte lors de l'évaluation du terrain [60].

E. Symptômes et complications

Bien que l'origine et la physiopathologie de la TVPMI et de l'EP soient la plupart du temps communes (MTEV), la symptomatologie et l'évolution de chacune de ces pathologies divergent [2]. Dans cette partie ne sera traité que de la TVPMI. Cette dernière peut être divisée en deux sous catégories : la TVPMI distale et la thrombose veineuse profonde proximale des membres inférieurs (TVPPMI), en fonction du positionnement du caillot (figure. 21) [61].

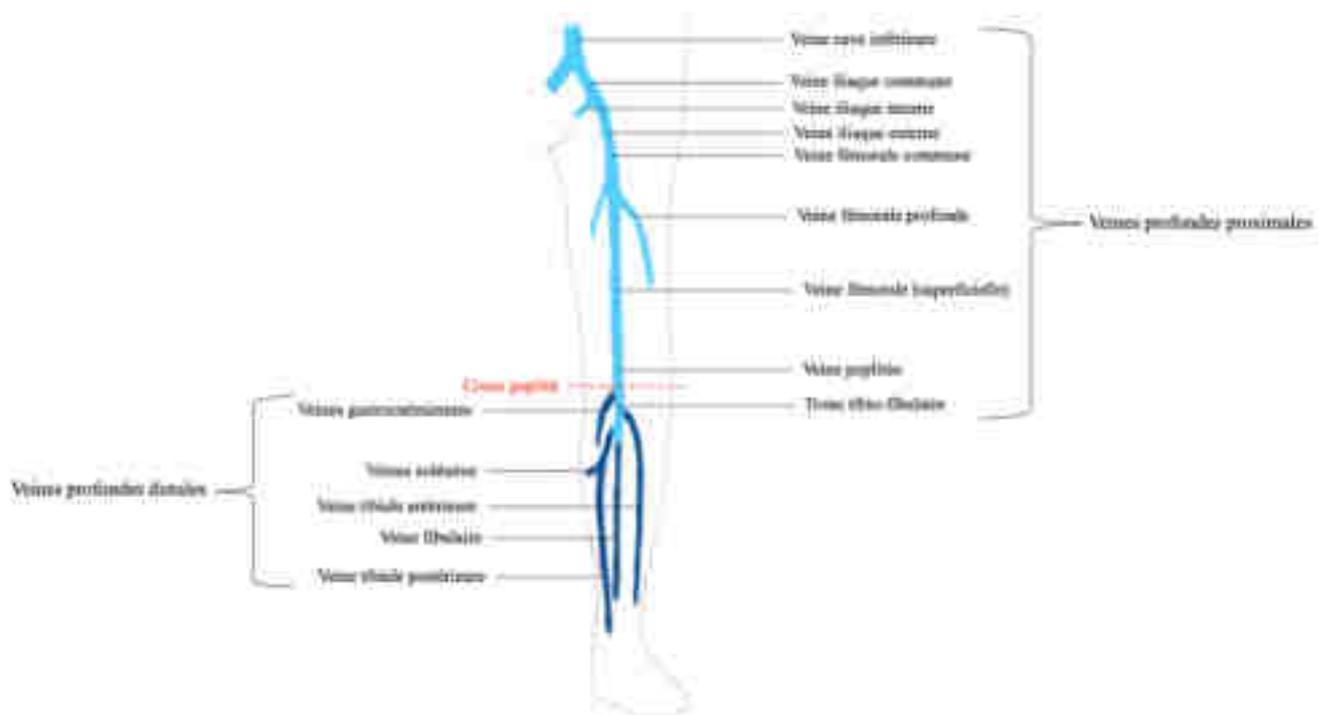


Figure 21 : Représentation schématique des veines profondes proximales (bleu clair) siège des TVPPMI et des veines profondes distales (bleu foncé) siège des TVPMI distales (figure personnelle réalisée d'après [61]).

1. Symptomatologie

Asymptomatique dans près de 50% des cas [62] et estimée de 5 à 20 fois plus en cas de voyage en avion [63], la TVPMI ne présente pas de signe clinique pathognomonique. Seules la survenue brutale et l'unilatéralité (excepté pour les TVP touchant la veine cave inférieure ou les TVP bilatérales) de ces signes confèrent de fortes chances de diagnostic. Ainsi, divers signes peuvent être observés, tels que [2]:

- La douleur, qui fait suite à la mise sous tension soudaine du système veineux. Ce symptôme peut être recherché par le signe de Homans : il s'agit d'une douleur ressentie au mollet et dans la région poplitée, à la suite d'une flexion du genou associée à une dorsiflexion forcée de la cheville par traction de la veine tibiale postérieure. Ce signe n'est cependant pas spécifique et peut être observé chez des patients présentant par exemple des douleurs neuropathiques dans les jambes ou des spasmes musculaires du mollet [64].
- Un œdème, résultant également de la mise sous tension du système veineux. La fermeté de l'œdème entraîne d'une part la perte du ballotement du mollet, d'autre part le marquage de la peau à la suite d'une légère pression avec un doigt sur la zone enflée (signe du godet). Afin de matérialiser sa présence et de suivre son évolution, une mesure et une comparaison de la circonférence des deux membres inférieurs est réalisée.

- Une augmentation de la température cutanée, résultant de l'inflammation locale.
- Une coloration bleuâtre de la peau (cyanique).
- Une circulation collatérale veineuse superficielle d'origine non variqueuse peut se mettre en place afin de suppléer l'obstruction subite du réseau veineux profond (plus visible à la suite de l'obstruction des veines profondes proximales). Elle est perceptible sous échographie-doppler.

2. Complications

La TVPMI présente deux complications principales, l'EP et la maladie veineuse post-thrombotique (MVPT). De rares cas de phlébite bleue (TVPMI associée à une ischémie artérielle) sont également documentés [2]. De plus, le risque de récurrence d'une TVP est de 5% par an, ce qui en fait une maladie chronique [1].

a) L'Embolie pulmonaire

L'EP est une obstruction soudaine du tronc ou d'une branche d'une artère pulmonaire par un caillot veineux. C'est la première complication de la TVPMI. En effet, au moins 90% des EP font suite à la migration d'un thrombus provenant des membres inférieurs. Une EP de formation *in situ* est rare [2]. Environ une TVPPMI sur deux est associée à une EP ; elle peut être asymptomatique [1] [2].

Les symptômes ne sont pas spécifiques, le diagnostic différentiel est alors indispensable (pneumonie, insuffisance cardiaque, crise d'angoisse). Différents signes peuvent être identifiés, comme des douleurs thoraciques unilatérales (type pleurétique) augmentant à l'inspiration ou sous la pression des côtes, une dyspnée, une toux, parfois une hémoptysie, de la fièvre (modérée), une tachycardie, une hypotension, un malaise, une syncope ou des signes périphériques de choc (marbrures, froideurs) [1] [2] [65].

L'évolution peut être mortelle. En l'absence de traitement la mortalité est de 30% contre 6 à 8% avec un traitement [1]. L'hypertension pulmonaire post-embolique, faisant suite à une ou plusieurs EP aiguë(s) est également une complication pouvant survenir à la suite d'une persistance du thrombus dans le lit vasculaire pulmonaire [2].

b) La maladie veineuse post-thrombotique

La MVPT (ou la maladie post-phlébitique) est une maladie chronique, regroupant l'ensemble des troubles se produisant à la suite d'une TVP (notamment fémorale ou iliaque). Sa prévalence est d'environ 0,5 à 1% dans la population générale. Son incidence dans les 5 à 10 ans après une TVP peut affecter jusqu'à la moitié des patients [1].

La MVPT se manifeste par des douleurs, un œdème des membres inférieurs et des troubles trophiques (pigmentation, hypodermite, ulcère). Cette pathologie s'explique par les dommages causés par le thrombus sur les valvules et la paroi veineuse, entraînant une hyperpression veineuse à la cheville. Sa prévention repose donc sur la rapidité de prise en charge de la TVP [1].

c) La phlébite bleue

Rare (2 à 10% des TVP) et de très mauvais pronostic (20 à 40% de mortalité sous traitement), la phlébite bleue (*phlegmatia coerulea dolens*) est une forme grave de TVP survenant chez des patients au terrain très fragilisé. Elle est bilatérale dans 6,2% des cas et principalement située au niveau des membres inférieurs (95,5% des cas) [66].

F. Diagnostic

La symptomatologie n'étant pas suffisante à elle-même pour poser le diagnostic de TVPMI (figure.22), la réalisation d'examen complémentaires est donc indispensable [2] [60]. Seuls 20 à 30% des patients présentant une suspicion de TVP présentent une réelle TVP [2]. Dans cette partie est illustré le diagnostic dans la population générale ; des variantes peuvent être réalisées chez des patients présentant des terrains particuliers.

1. Le diagnostic différentiel

Le terrain et les conditions de survenue des symptômes ont une importance dans le diagnostic de la TVP. En effet, la réalisation du diagnostic différentiel permet de discuter d'autres pathologies probables. De ce fait, une douleur au niveau du membre inférieur peut avoir une origine radiculaire (raideur rachidienne, signe de Lasègue (douleurs lombaires lors de l'extension des membres inférieurs en décubitus dorsal), contracture musculaire paravertébrale) ou musculo-squelettique (ecchymose, claquage musculaire, tendinite, arthropathie du genou). La présence d'un érythème (couplé à de la fièvre) peut révéler une infection bactérienne de la peau (érysipèle) ou une infection bactérienne des canaux lymphatique (lymphangite) ou une cellulite. De plus, la présence d'un œdème peut provenir d'une rupture de kyste poplité de Baker, ou d'un anévrisme poplité ou encore avoir une origine médicamenteuse (avec les anticalciques) [2] [60]. L'insuffisance veineuse ou une TVS des membres inférieurs doivent également être écartés [60].

2. La probabilité clinique

L'établissement de la probabilité clinique est essentiel pour guider au mieux la réalisation d'explorations lors d'une suspicion de TVP. Ainsi, l'évaluation empirique est améliorée par des outils de standardisation comme les scores, qui proposent une analyse multivariée prenant en compte les diagnostics différentiels probables, le terrain et le contexte clinique [1] [2]. Pour un patient symptomatique bilatéral, c'est le membre inférieur le plus atteint qui est alors évalué [4].

Le score de Wells (tableau.2) permet l'estimation de la probabilité clinique d'une TVPMI dans la population générale en milieu hospitalier ou en ambulatoire. Il exclut les patients avec des antécédents de MTEV, les patients suspects d'EP, les femmes enceintes et les patients sous anticoagulants [2]. Il est de pratique courante d'utiliser le score de Wells modifié (tableau.2) intégrant notamment la notion d'antécédent de MTEV [1] [2] [4].

Tableau 2 : Estimation de la probabilité clinique de thrombose veineuse profonde selon le score de Wells et le score de Wells modifié, d'après [2][4][51].

	Score de Wells	Score de Wells modifié
Caractéristiques cliniques	Points	
Cancer actif (Traitement en cours, ou traitement dans les six derniers mois ou traitement palliatif)	+1	+1
Paralyse, parésie ou immobilisation plâtrée récente des membres inférieurs	+1	+1
Alitement supérieur ou égal à 3 jours, ou chirurgie majeure récente de moins de 4 semaines nécessitant une anesthésie générale ou régionale	+1	/
Alitement supérieur ou égal à 3 jours, ou chirurgie majeure récente de moins de 12 semaines nécessitant une anesthésie générale ou régionale	/	+1
Douleur localisée sur le trajet d'une veine profonde	+1	+1
Augmentation de volume de tout le membre inférieur	+1	+1
Augmentation de volume du mollet dépassant de plus de 3 cm celui du côté asymptotique (mesure à 10 cm sous la tubérosité tibiale)	+1	+1
Œdème prenant le godet confiné au membre inférieur symptomatique	+1	+1

Circulation collatérale veineuse superficielle (non variqueuse)	+1	+1
Antécédents de thrombose veineuse profonde documentée	/	+1
Alternative diagnostique au moins aussi probable que le diagnostic d'une thrombose veineuse profonde	-2	-2
Probabilité clinique		
	Faible : ≤ 0 (5%) Intermédiaire : 1-2 (33%) Forte : ≥ 3 (85%)	Faible : ≤ 1 Forte : ≥ 2

D'autres scores sont également utilisés en fonction de la population donnée. De ce fait, l'estimation de la probabilité clinique de TV du membre inférieur au cours d'une grossesse repose par exemple sur le score de LEft (Left Edema First trimester) (Annexe.1) [2] [4]. En milieu hospitalier, le score de Saint-André (Annexe.2) et le score de Kahn (Annexe.3) peuvent être utilisés. En ambulatoire, le score aquitain peut être retrouvé (ou score ambulatoire de Constans) pour les médecins vasculaires libéraux (Annexe. 4), ou le score d'Oudega (Annexe.5) et le score de Bretagne occidentale (Annexe.6) pour les soins primaires [2].

3. Le dosage des D-dimères

La dégradation de la fibrine entraîne la libération de PDF et de D-dimères. Ces phénomènes sont notamment augmentés en cas de TVPMI [1]. Le dosage des D-dimères peut être réalisé selon diverses techniques, à savoir :

- Les techniques ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), quantitatives et de sensibilités élevées (96%). Elles sont réalisées en laboratoire (en microplaque ou unitaire). Cette technique consiste en un dosage du taux de la liaison des D-dimères et des anticorps anti-D-dimères fluorescents. Dans cette technique le seuil retenu est : D-dimères ≤ 500 $\mu\text{g/L}$ [2] [19].
- Les systèmes latex, quantitatifs ou semi-quantitatifs. Ils se basent sur l'agglutination de microbilles de latex enrobées d'anticorps monoclonaux reconnaissant les D-dimères. Ils sont moyennement sensibles (environ 80% en cas de TVPMI) et spécifiques, et présentent des divergences inter-opérateurs [2] [19].
- Le test d'hémagglutination sur sang total peut être réalisé en ambulatoire. Sa performance analytique est jugée moyenne (sensibilité d'environ 85%), il est également inter-opérateurs

dépendant. Cependant, il permet une première orientation au diagnostic. Dans cette technique les anticorps monoclonaux sont à la fois anti-D-dimère et anti-hématies. Ainsi, au-dessus d'un seuil prédéfini de D-dimères, les globules rouges s'agglutinent [2] [19].

- Les tests immun-turbidimétriques possèdent également une sensibilité élevée [2].

Cependant, la spécificité clinique de ce dosage est faible pour l'ensemble de ces techniques. En effet, un taux élevé de D-dimères peut se rencontrer dans divers contextes cliniques tels que, la grossesse, les infections sévères, en post-opératoire ou traumatologie, lors d'atteintes hépatiques, d'une néoplasie, d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) [1]. Si la probabilité clinique est faible ou intermédiaire, il est recommandé de réaliser un dosage des D-dimères à l'aide d'une technique très sensible et validée. Un résultat négatif permet d'exclure l'hypothèse d'une TVPMI sans la réalisation d'un écho-doppler (test ELISA). Si le résultat est positif un écho-doppler doit être réalisé [4].

4. L'échographie Doppler

L'écho-doppler est l'examen de référence pour poser le diagnostic de TVPMI. Utilisant les ultrasons, cette technique est inoffensive et indolore. Elle permet de visualiser le thrombus et la morphologie des veines de l'ensemble des réseaux veineux (profond, superficiel et les perforantes). Elle permet également d'observer l'hémodynamique (vitesse, sens et régularité du flux) [1] [2] [67]. Cet examen se réalise toujours de manière bilatérale ; la position du patient est également importante à son bon déroulement [2]. Ainsi, en présence d'une TVPMI, sont mis en évidence :

- La morphologie de la veine : elle est dilatée, son diamètre est augmenté et sa paroi est épaissie. De plus, elle est incompressible (partiellement ou totalement) [1].
- L'aspect du thrombus : il varie selon son ancienneté. Il est tout d'abord peu échogène, avant de devenir échogène et homogène, puis hétérogène à calcifié. Il peut aussi être anéchogène. Tout comme il peut être adhérent, occlusif ou flottant [1].
- La présence de veines collatérales peut également être notée [1].
- L'hémodynamique : le flux sanguin peut être stoppé de manière partielle (thrombose non occlusive) ou totale (thrombose occlusive). En l'absence de pathologie, ce dernier est spontané et rythmique. Au niveau proximal, il suit le rythme de la respiration et au niveau distal il est provoqué mécaniquement à l'aide des pompes musculaires (pompe veineuse plantaire et pompe musculaire du mollet) [2].

Pour pouvoir poser le diagnostic de TVPMI, il est recommandé lorsque la probabilité clinique est forte ou que les D-dimères sont positifs, de réaliser un écho-doppler complet par test de compression veineuse, en utilisant les modes doppler pulsé et doppler couleur. Cet examen est également recommandé

en première intention dans le cas où le dosage de D-dimères est impraticable [4]. Un écho-doppler complet consiste en l'exploration des réseaux veineux proximaux et distaux [2] [4]. Le mode doppler pulsé, permet de traduire la position et la vitesse du flux sanguin. Le mode doppler couleur permet quant à lui de suivre le sens et la vitesse du flux sanguin (rouge, le sang est à contre-courant et bleu, la circulation sanguine est normale) [67]. Ainsi, si le résultat de TVP est positif un traitement par anticoagulant est débuté ; si le résultat est négatif et de probabilité faible, le diagnostic de TVP est exclu [4]. Concernant la détection des TVP proximales, la sensibilité (95%) et la spécificité (97%) de cet examen sont élevées. Mais elles sont plus discutées pour les TVP distales (sensibilité entre 50 et 75% et spécificité 90%) [2].

De plus, si l'écho-doppler complet ne peut être réalisé, une échographie de compression simplifiée doit alors être faite. Elle concerne uniquement le réseau veineux proximal. Si le résultat de thrombose est positif, un traitement par anticoagulation doit être mis en place. Si le résultat est négatif, un second examen 7 jours plus tard devra alors être réalisé [2] [4]. En effet, 20 à 30% des thromboses veineuses distales s'étendent aux veines proximales [2]. À ce moment-là, si le résultat est à nouveau négatif le diagnostic de TVP est exclu, s'il est positif le traitement est commencé [2] [4].

En cas d'écho-doppler non praticable il est également possible de réaliser une phlébographie (avec produit de contraste, par *Computed Tomography Scanner* (CT) ou par IRM). Cette technique d'imagerie était l'examen de référence il y a plusieurs années, avant l'écho-doppler. Elle présente de nombreuses limites : coût élevé, invasive (produit de contraste), risques d'allergies, irradiation (CT), non réalisable en cas d'insuffisance rénale (IR) [60].

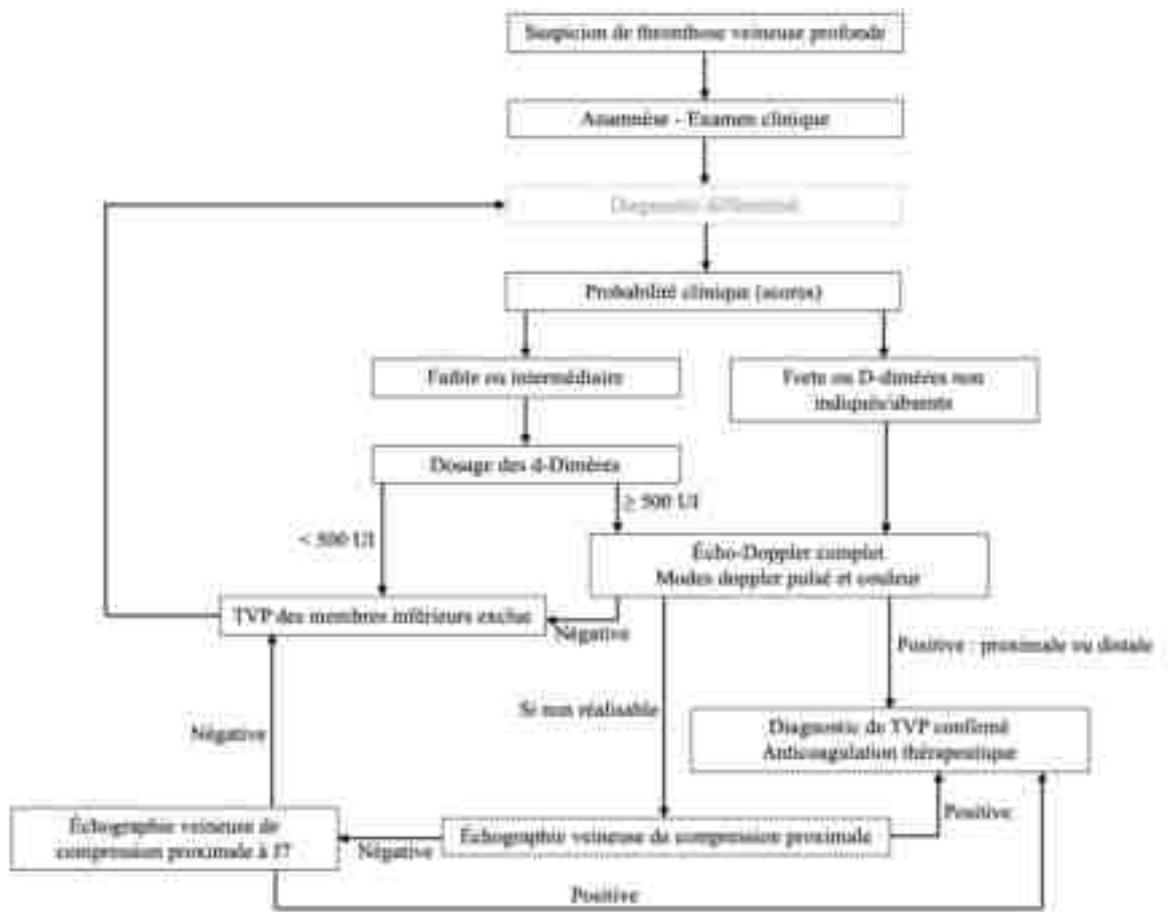


Figure 22 : Méthode de diagnostic devant une suspicion de TVPMI (figure personnelle réalisée d'après [1][2][4]).

II. Généralités sur la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique

Au fil des ans, les prises en charge de la TVP et de l'EP ont évolué. D'une part grâce à une meilleure connaissance de la physiopathologie de la maladie, et d'autre part par l'arrivée sur le marché de nouvelles thérapeutiques plus simples et plus sûres d'utilisation. Plusieurs schémas thérapeutiques coexistent, ainsi le choix thérapeutique dépendra de la situation clinique donnée. De manière générale, elle consiste à la mise en place d'un traitement anticoagulant et au port d'une compression élastique et d'une mobilisation précoce [1] [4] [68] [69].

A. Les traitements médicamenteux

Les traitements médicamenteux pouvant être instaurés pour la bonne prise en charge des TVP regroupent les anticoagulants oraux et les anticoagulants injectables. Seules les molécules aujourd'hui commercialisées en France sont traitées dans cette partie.

1. Les anticoagulants oraux

Les anticoagulants oraux sont divisés en deux classes, les antagonistes de la vitamine K (AVK) et les anticoagulants oraux directs (AOD). Leurs prescriptions ont fortement évolué au cours des dernières années. En effet, les AOD remplacent progressivement au fil des ans les AVK (figure.23). De ce fait, en 2018, la prescription d'AOD devient supérieure à celle des AVK. Aujourd'hui (figure.24) les AOD prescrits en l'absence de contre-indication, sont le traitement *per os* de première intention dans le traitement de la MTEV. Cette dynamique s'explique notamment par leur non-infériorité sur le risque de récurrence thromboembolique dans la population générale, ainsi que leurs plus grandes facilité et sécurité d'emploi par rapport aux AVK [70].

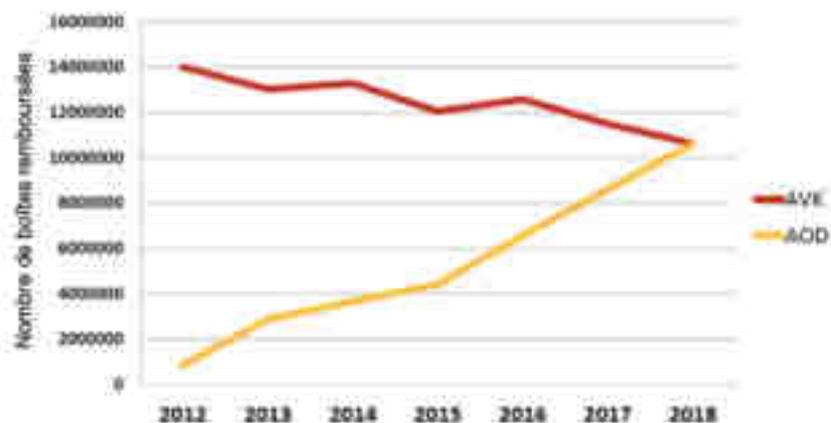


Figure 23 : Évolution de la consommation des AVK et des AOD en France, entre janvier 2012 et septembre 2018 en nombre de boîtes remboursées [71].

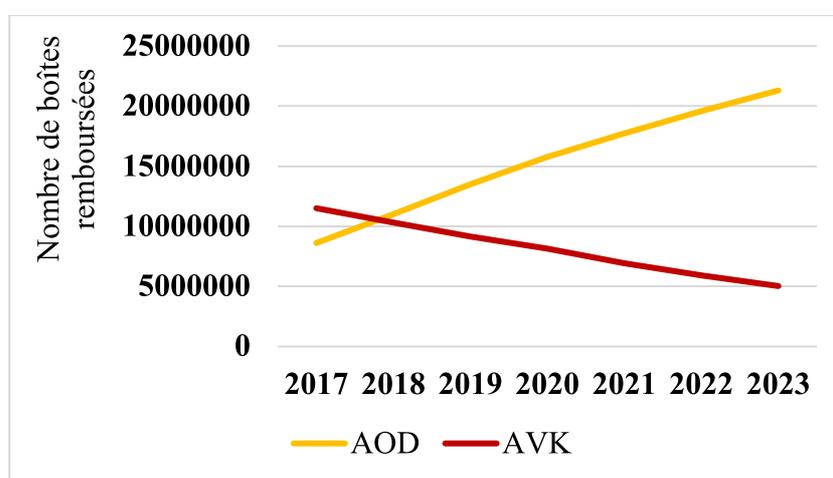


Figure 24 : Évolution de la consommation des AVK et des AOD en France, entre janvier 2017 et décembre 2023 en nombre de boîtes remboursées, tous types de prescripteurs confondus (figure personnelle réalisée d'après [72]).

a) Les antagonistes de la vitamine K

Première cause d'hospitalisation pour iatrogénie médicamenteuse en France [73], avec près de 17 300 hospitalisations chaque année et environ 4000 décès par an liés aux hémorragies, l'utilisation de cette classe thérapeutique requiert une vigilance accrue. Aujourd'hui, en France, plus d'un million de patients d'âge moyen de 73 ans sont encore traités par AVK [74].

De ce fait, certaines mesures comme l'initiation de la fluindione (Préviscan®) ne sont plus autorisées en France depuis le 1^{er} décembre 2018. Seul le renouvellement (traitement supérieur à 6 mois) des patients bien équilibrés et possédant une bonne tolérance pour ce traitement est encore possible [1] [75].

i. Histoire

Dans les années 1920, au Canada, se manifeste un syndrome hémorragique mortel frappant les bovins. Frank W. Schofiel met alors en cause l'alimentation de ces bovins, du mélilot fermenté (*Melilotus alba* et *M. officinalis*. ou « trèfle gâté »). Lee M. Roderick et Arthur F. Schalk indiquèrent en 1931, que cette maladie entraîne un retard de coagulation à la suite d'un déficit en prothrombine. Au cours des années suivantes de nombreuses recherches ont été menées sous la tutelle de Karl Paul Link afin d'identifier l'agent responsable de cette pathologie. C'est le 28 juin 1939 que Campbell observe pour la première fois des cristaux de dicoumarol. Puis, le 1^{er} avril 1940, Marck Stahmann et C. F. Huebner en réaliseront sa synthèse. Par la suite, diverses études de pharmacologie seront réalisées chez les animaux. Il fut ainsi démontré que l'administration de vitamine K entraîne un effet antagoniste du dicoumarol. Cette observation sera approuvée par le Dr. Shepard Shapiro en 1942 ; la vitamine K est l'antidote au dicoumarol [76] [77]. De plus, entre 1940 et 1944, de nombreuses coumarines ont été synthétisées (figure.25), dont la n°42 la warfarine (sodique), qui retiendra l'attention de Karl Paul Link. D'abord utilisée en tant que raticide (1948), elle sera par la suite utilisée en thérapeutique humaine [77].

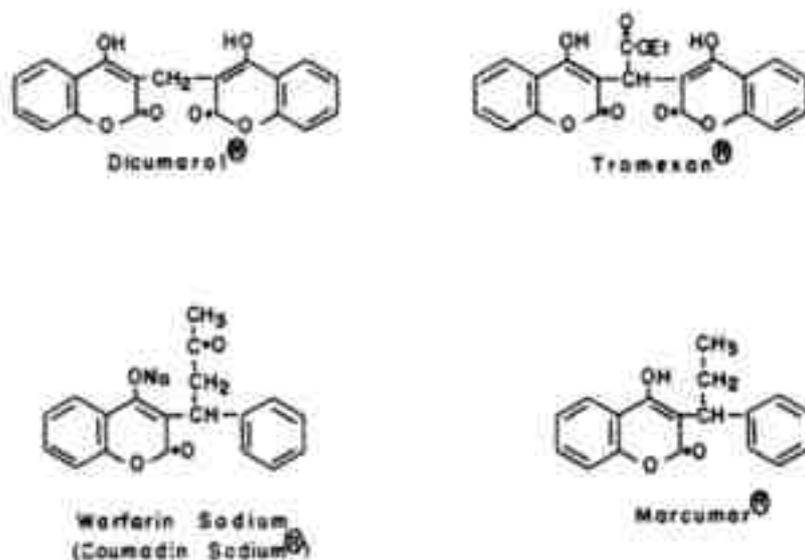


Figure 25 : Structure de coumarines synthétisées entre 1940-1944 (non exhaustif) [77].

ii. Structure

Possédant une analogie structurale avec la vitamine K (vitamine K1 (phytoménadione, phylloquinone ou phytonadione) et la vitamine K2 (ménaquinones) [78]), les AVK se répartissent dans deux familles chimiques selon leur structure [79] [80] :

- Les dérivés de la coumarine : la warfarine (Coumadine[®]) (figure.26), constituée de deux énantiomères (R) et (S) possédant des temps de demi-vie différents [68] et l'acénocoumarol (Mini-sintrom[®] et Sintrom[®]) (figure.27), composé d'un mélange racémique des énantiomères R(+) et S(-) [81].
- Le dérivé de l'indanedione : la fluindione (Préviscan[®]) (figure.28).

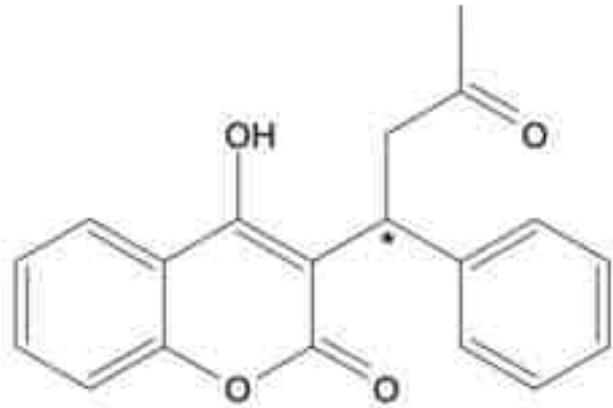


Figure 26 : La warfarine (figure personnelle réalisée d'après [82]).

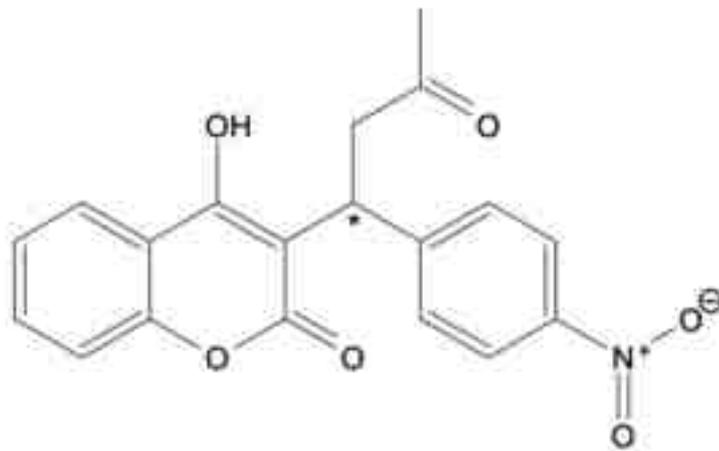


Figure 27 : L'acénocoumarol (figure personnelle réalisée d'après [83]).

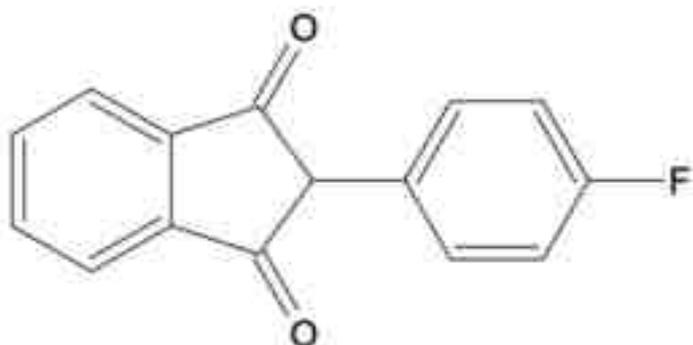


Figure 28 : La fluindione (figure personnelle réalisée d'après [84]).

Les principales caractéristiques pharmacologique des AVK sont décrites dans l'annexe.8.

iii. Mécanisme d'action

Physiologiquement, la vitamine K est essentielle à la maturation post-traductionnelle des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants (FII, FVII, FIX, et FX) ainsi que pour certaines protéines anticoagulantes (C, S et Z) après leur synthèse hépatique (figure.29). Pour ce faire, a lieu la γ -carboxylation des résidus glutamate de ces protéines. Cette réaction enzymatique nécessite la forme réduite de la vitamine K (KH_2 ou forme hydroquinone) co-substrat de l'enzyme, γ -glutamyl-carboxylase (GGCX), permettant la formation de la vitamine K époxyde (KO). Ainsi, pour un résidu glutamate carboxylé en position γ d'un facteur vitamine K dépendant sous forme immature (Glu, acide glutamique), un facteur vitamine K dépendant sous forme mature (Gla, acide carboxy glutamique) est formé. Cette réaction demande en proportion égale la consommation d'une KH_2 pour la formation d'une KO. Cette dernière sera recyclée sous la forme quinone (K) à l'aide de la vitamine K époxyde réductase (VKORC1). Puis la K sera à nouveau réduite en RH_2 par une enzyme (quinone réductase).

Les AVK inhibent la sous-unité 1 de la VKORC1, entraînant un blocage de la régénération de la vitamine K. De ce fait, ils diminuent la KH_2 et donc la γ -carboxylation des protéines vitamine K dépendantes. Les facteurs vitamine K dépendants hypo- γ -carboxylés circulants rentrent dans la catégorie des PIVKA (Protein Induced by Vitamin K Antagonist/Absence). Cette dernière est constituée de tous les facteurs vitamine K dépendants hypo- γ -carboxylés, c'est-à-dire soit les AVK, soit les vitamines K dans l'organisme. Ces protéines voient alors leurs activités respectives se réduire. En effet, les Gla possèdent une affinité pour les ions calcium (Ca^{2+}) nécessaire à leur interaction avec les phospholipides anioniques des membranes plaquettaires au cours de leur activation [68] [79] [85] [86].

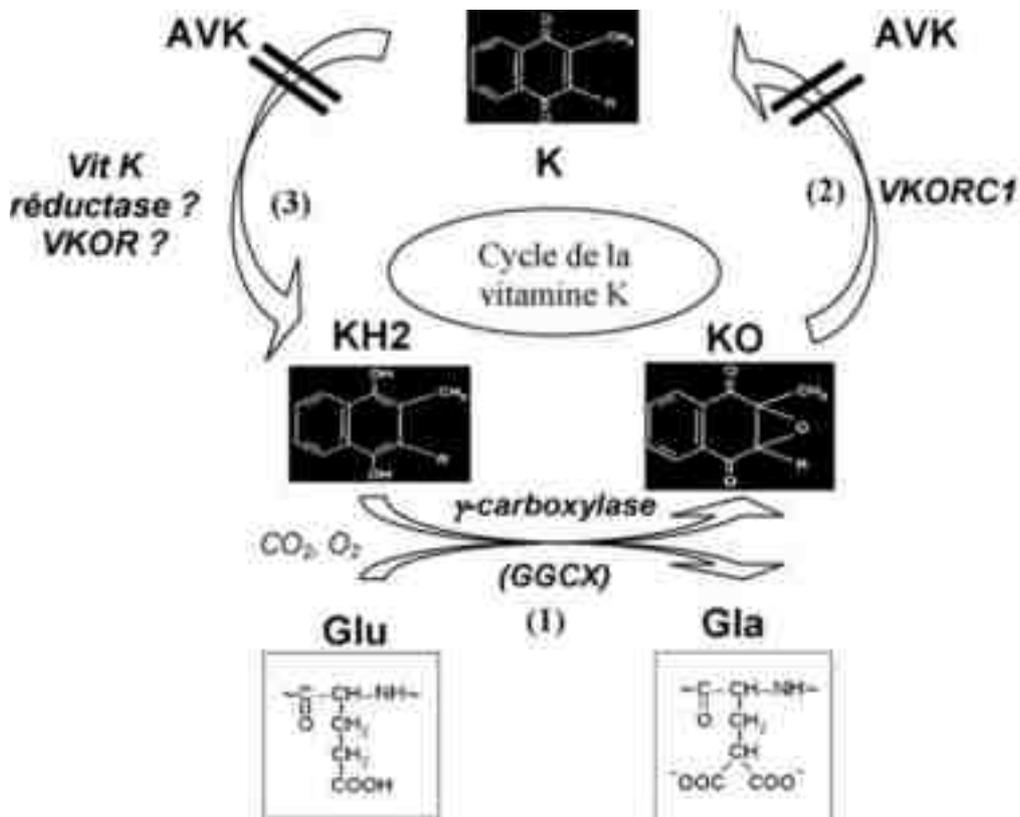


Figure 29 : Cycle de la vitamine K et principe du mode d'action des antivitamines K [79].

iv. Surveillance biologique

Du fait de leur marge thérapeutique étroite et de leurs grandes variabilités inter et intra-individuelle (facteurs environnementaux et facteurs génétiques), les AVK sont des molécules complexes nécessitant un suivi biologique important [7].

La mesure du temps de Quick (norme comprise de 12 à 13 secondes) ou temps de prothrombine (PT) (norme comprise entre 70 et 100%) est un examen permettant d'évaluer la voie dépendante du FT (voie exogène) de la coagulation (FII, FV, FVII, FX et fibrinogène) où FII, FVII et FX sont vitamine K dépendants. Ce test consiste en la mesure du temps de coagulation d'un plasma prélevé sur citrate pauvre en plaquettes, après ajout de calcium et activation par une thromboplastine (source tissulaire procoagulante, riche en protéines et phospholipides) [7] [68].

Le test de référence pour le suivi d'un traitement sous AVK est le calcul de l'INR (*International normalized ratio*), c'est-à-dire du rapport entre le temps de Quick du patient (TQ patient) et le temps de Quick témoin (TQ témoin) élevé à une puissance donnée (puissance correspondant à l'index de sensibilité internationale défini par le fabricant de thromboplastine (ISI)). L'ISI est variable d'un lot à l'autre et d'un laboratoire à un autre. De ce fait, il est recommandé aux patients de toujours réaliser le suivi de leur INR dans le même laboratoire [7] [68]. L'INR d'un patient non traité est égal à 1 [87].

$$INR = \left(\frac{TQ \text{ patient}}{TQ \text{ témoin}} \right)^{ISI}$$

Cette mesure est réalisée tout au long d'un traitement par AVK afin d'ajuster la dose pour atteindre et rester dans l'INR cible. Ce dernier est déterminé selon l'indication de traitement, dans la majorité des cas l'INR cible est compris entre 2 et 3 (INR cible 2,5) [7] [4] [68]. Exception faite dans certaines situations (par exemple, thrombose artérielle avec syndrome des antiphospholipides (INR cible 3-4) [88], valves mécaniques mitrales et aortiques (INR cible 2,5-3,5) [68]).

La fréquence de cet examen évolue au cours du traitement. Lors de son initiation, le premier contrôle doit être effectué deux à trois jours après l'instauration (surveillance de la présence d'une hypersensibilité). Celui-ci permet d'ajuster le traitement, puis un contrôle a lieu tous les deux jours jusqu'à l'obtention de l'équilibre (au minimum après une semaine), c'est-à-dire quand deux mesures consécutives de l'INR avec le même dosage sont dans la cible. Les mesures sont alors espacées de quinze jours, puis au moins une fois par mois [4]. Un contrôle doit également être effectué dès lors qu'un nouveau facteur est susceptible de modifier cet équilibre (pathologies intercurrentes, nouveaux médicaments [87]) [7]. Ainsi, pour un INR cible de 2,5, si l'INR est inférieur à 2 la dose est insuffisante engendrant un risque de thrombose, a contrario si l'INR est supérieur à 3 la dose d'AVK est trop importante entraînant alors un risque hémorragique [87].

À noter que la mesure du FIX (vitamine K dépendant) n'est pas prise en compte par l'INR. De plus, la mesure du TCA est réalisée lors d'accidents hémorragiques ou lors de la recherche d'un anticoagulant circulant, mais n'est plus systématique [68].

v. Surdosage et effets-secondaires

Deux types de surdosages en AVK sont à différencier, le surdosage asymptomatique et le surdosage en présence d'une hémorragie ou d'un traumatisme. La prise en charge tiendra compte du terrain du patient ainsi que de son INR cible [7].

Surdosage asymptomatique

Les recommandations lors d'un surdosage asymptomatique sont regroupées dans le tableau ci-dessous (tableau.3). Dans l'ensemble des cas, une mesure de l'INR doit être réalisée le lendemain de l'incident. Si l'INR est toujours supratherapeutique, la procédure doit être répétée. De plus, la recherche de la cause et sa correction doivent être effectuées [1] [7].

Tableau 3 : Conduite à tenir lors d'un surdosage en AVK [1][7][68][89].

	Mesures correctrices recommandées	
INR mesuré	INR cible 2,5	INR cible ≥ 3
	(bornes entre 2 - 3)	(bornes entre 2,5 - 3,5 ou 3 - 4,5)
INR < 4	Pas de saut de prise Pas d'apport de vitamine K Diminuer la dose d'AVK	
$4 \leq \text{INR} < 6$	Saut d'une prise Pas d'apport de vitamine K	Pas de saut de prise Pas d'apport de vitamine K
$6 \leq \text{INR} < 10$	Arrêt du traitement 1 à 2 mg de vitamine K <i>per os</i>	Saut d'une prise Recommandation de l'avis d'un spécialiste sur la prise de 1 à 2 mg de vitamine K <i>per os</i>
INR ≥ 10	Arrêt du traitement 5 mg vitamine K <i>per os</i>	Recommandation de l'avis d'un spécialiste sans délai ou hospitalisation

Surdosage en présence d'une hémorragie grave ou potentiellement grave et traumatismes

La prise en charge en milieu hospitalier est dépendante de l'abondance du saignement (retentissement hémodynamique), de la localisation engageant ou non un pronostic vital ou fonctionnel (traumatisme crânien, surveillance au minimum 24h), de l'absence de contrôle par des moyens usuels, et de la nécessité à réaliser une transfusion ou un geste hémostatique en milieu hospitalier [1] [90].

L'objectif est fixé à un INR < 1,5. La prise en charge (figure.30) comprend l'administration de concentré de complexe prothrombotique (CCP) une fraction coagulante extraite de plasma (contenant FII, FVII, FIX, FX, PC et PS) ainsi que l'administration de 10 mg de vitamine K. La reprise du traitement anticoagulant aura lieu après résolution de l'hémorragie et évaluation de la meilleure stratégie thérapeutique [7].

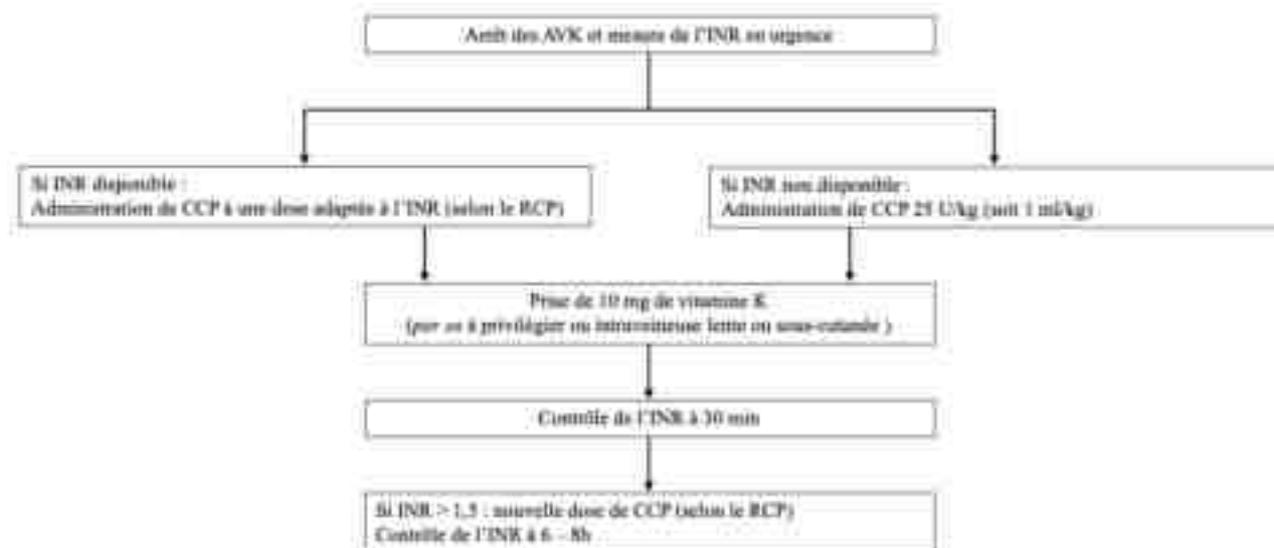


Figure 30 : Conduite à tenir lors d'une prise en charge hospitalière d'une hémorragie grave : objectif $INR < 1,5$ (figure personnelle réalisée d'après [1] [7] [90]).

Les effets secondaires

Pour tous les AVK des effets indésirables de fréquence variable peuvent se manifester au cours du traitement, tels que : des affections gastro-intestinales (diarrhée, accompagnée ou non de stéatorrhée, nausée ou vomissement (acénocoumarol et warfarine)), des atteintes dermatologiques (alopécie, éruptions cutanées etc.), ou encore des préjudices au niveau du système musculosquelettique (arthralgie) ou cardio-respiratoire (dyspnée (fluindione), vascularite etc.) [91].

Le risque hémorragique est l'effet secondaire le plus important. En effet, un saignement peut être bénin (épistaxis, hématome ou gingivorragie) ou critique (hémorragie intracérébrale, intra-abdominale par exemple) voire fatale selon sa localisation, sa gravité et sa prise en charge [91] [92].

De plus, des réactions immuno-allergiques (hypersensibilité cellulaire ou humorale) peuvent survenir notamment avec la fluindione. Ces dernières se manifestent principalement lors des six premiers mois de traitement sous diverses formes comme des néphropathies tubulo-interstitielles, des altérations au niveau hépatique ou hématologique, ou encore par le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS – Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) se traduisant sous forme d'atteintes cutanées, d'hyperéosinophilie associée ou non à de la fièvre. L'évolution est le plus souvent favorable après l'arrêt de l'AVK (la substitution se fait par une autre famille d'anticoagulants) si la prise en charge est réalisée assez tôt [91] [92].

vi. Les contre-indications non médicamenteuses

Certaines situations ou états pathologiques présentent une contre-indication formelle à la prise d'AVK, il s'agit [1] [7] [68] [91] :

- De toutes les hypersensibilités connues à la substance active ou à un dérivé de la famille, ou à l'un des excipients (blé pour le Previscan®)
- De l'insuffisance hépatique sévère
- De l'hypertension artérielle maligne (warfarine et acénocoumarol)
- De la grossesse :
 - Du premier trimestre de grossesse (les AVK traversent le placenta) : présence d'un risque tératogène entre la 6^{ème} SA (semaine d'aménorrhée) et la 9^{ème} SA.
 - Au troisième trimestre de grossesse : risque hémorragique à partir de la 36^{ème} SA.
Exception faite dans de rares cas, en présence d'une prothèse valvulaire cardiaque mécanique où l'héparinothérapie ne peut être utilisée et après évaluation du rapport bénéfice/risque [93].
- De l'allaitement (fluindione)

vii. Les interactions

Qu'elles soient médicamenteuses (pharmacocinétique ou pharmacodynamique), alimentaires ou génétiques, les interactions avec les AVK sont nombreuses. Ces dernières peuvent entraîner des variations de la concentration plasmatique des AVK, entraînant alors des risques hémorragiques (surdosage) ou des risques thrombotiques (sous-dosage). De plus, le contexte clinique (inflammation, tumeur etc.) et le terrain du patient, peuvent faire varier à eux seuls l'INR [68].

Les interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses sont classées selon quatre niveaux de gravité : les contre-indications, les associations déconseillées, les précautions d'emploi et celles à prendre en compte. Dans cette partie ne seront traitées que les interactions avec des molécules disponibles en officine [68] [91] [94] [95].

Les **contre-indications** absolues avec les AVK concernent trois molécules, à savoir : l'acide acétylsalicylique aux doses anti-inflammatoires ($\geq 1\text{g/prise}$ et/ou $\geq 3\text{g/jour}$) et aux doses antalgiques ou antipyrétiques pour les patients avec antécédent d'ulcère gastroduodénal ($\geq 500\text{mg/prise}$ et/ou $< 3\text{g/jour}$), car elle inhibe la fonction plaquettaire, agresse la muqueuse gastroduodénale et produit une fluctuation d'activité des AVK. De l'ordre de la pharmacocinétique, le miconazole par voies systémique et buccale est un inhibiteur du CYP 2C9, entraînant une possible inhibition du métabolisme des AVK. À l'inverse, le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est un inducteur enzymatique du métabolisme

hépatique des AVK, entraînant alors une diminution de la concentration plasmatique de ces derniers (*lors d'une prise conjointe accidentelle, mesure de l'INR avant et après l'arrêt du millepertuis*).

De plus, l'administration conjointe avec d'autres anticoagulants est également contre-indiquée hors conditions spécifiques lors d'un relais (*surveillance clinique et biologique accrues*) (cf. relais ci-dessous).

Les **associations déconseillées**, majorant le risque hémorragique, peuvent être divisées en deux catégories. D'une part, les associations de l'ordre de la pharmacodynamique, avec l'acide acétylsalicylique aux doses antalgiques ou antipyrétiques en absence d'antécédent d'ulcère gastroduodéal ($\geq 500\text{mg}/\text{prise}$ et/ou $< 3\text{g}/\text{jour}$) et aux doses antiagrégantes pour les patients avec antécédent d'ulcère gastroduodéal (50mg à 375mg/jour). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (sauf les pyrazolés, contre-indiqués), selon le même mécanisme d'action décrit ci-dessus (*surveillance clinique et biologique rigoureuses si l'association ne peut être empêchée*). Et le fluoro-uracile et les autres fluoropyrimidines (capécitabine et tégafulur) engendrant une forte augmentation de l'effet anticoagulant (*ajustement de la posologie de l'AVK jusqu'à 8 jours après l'arrêt du traitement, et mesure fréquente de l'INR*). D'autre part, celles de l'ordre de la pharmacocinétique, comprenant certains anticorps monoclonaux antinéoplasiques (ibrutinib et imatinib), la nospapine ou encore le sulfaméthoxazole (*adaptation de la posologie de l'AVK*) qui sont des inhibiteurs enzymatiques du métabolisme hépatique des AVK (*surveillance clinique et biologique rigoureuses si l'association ne peut être empêchée*).

À l'inverse, des associations sont déconseillées car elles entraînent une baisse drastique de la concentration plasmatique des AVK. C'est le cas avec les topiques gastro-intestinaux, les antiacides et les absorbants, qui diminuent l'absorption des AVK lors d'une administration conjointe (*respecter un intervalle de 2 heures minimum entre les prises*), et avec l'apalutamide, un inducteur enzymatique pour l'acénocoumarol, augmentant ainsi le métabolisme hépatique de cet AVK.

Les **précautions d'emploi** (PE) représentent quant à elles un risque faible pour le patient. Elles sont nombreuses et nécessitent une surveillance rapprochée ainsi qu'une éventuelle adaptation de la posologie de l'AVK. Parmi ces précautions, plusieurs classes médicamenteuses majorant l'effet des AVK et donc du risque hémorragique peuvent être citées, à savoir :

- Les glucocorticoïdes par voies systémique et rectale (sauf avec l'hydrocortisone) à forte dose ou pour un traitement supérieur à 10 jours. Ces derniers fragilisent la paroi vasculaire et la muqueuse intestinale. De plus, des effets sur la métabolisation des AVK peuvent survenir (*contrôle de l'INR à 8 jours, puis tous les 15 jours et à l'arrêt de la corticothérapie ; et de 2 à 4 jours si bolus de méthylprednisolone*).

- Le paracétamol si sa dose est supérieure à 4g/jour pendant au moins 4 jours (*mesure fréquente de l'INR et adaptation de la posologie, puis mesure de l'INR après son arrêt*).
- Les médicaments de la goutte tels que la colchicine ou encore l'allopurinol (*ajustement de la posologie de l'AVK jusqu'à 8 jours après l'arrêt du traitement, et mesure fréquente de l'INR*).
- L'amiodarone (*mesure fréquente de l'INR et adaptation de la posologie jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du traitement*).
- Les hypocholestérolémiants tels que les fibrates et les statines (*ajustement de la posologie de l'AVK jusqu'à 8 jours après l'arrêt du traitement pour les fibrates, et mesure fréquente de l'INR*).
- Les anticancéreux tels que les cytotoxiques, le tamoxifène, les androgènes, le cobimétinib ou les antipurines (*mesure fréquente de l'INR et adaptation de la posologie, puis mesure de l'INR après l'arrêt du traitement*).
- Les médicaments du système gynéco-obstétrique ayant un effet direct sur la coagulation et/ou le système fibrinolytique, comme le danazol et la gestrinone. Le tibolone augmente aussi l'effet de l'AVK entraînant un risque hémorragique (*mesure fréquente de l'INR et adaptation de la posologie*).
- Le ropinirole, la glucosamine, le disulfiram (diminution du catabolisme hépatique de l'AVK), la lévocarnitine ou l'orlistat (*mesure fréquente de l'INR et adaptation de la posologie et après son arrêt, jusqu'à 8 jours pour la lévocarnitine et le disulfiram*).
- Les inhibiteurs enzymatiques puissants, provoquant le plus souvent une diminution de l'effet des AVK (rarement une augmentation avec la phénitoïne) à la suite de l'accélération du métabolisme hépatique (*ajustement de la posologie de l'AVK jusqu'à 8 jours après l'arrêt du traitement, et mesure fréquente de l'INR*).
- Certains anti-infectieux, tels que : les fluoroquinolones par voie systémique, les céphalosporines à chaîne latérale N-méthylthiotétrazole (la ceftriaxone ou la céfazoline), les macrolides (inhibition du métabolisme hépatique des AVK) excepté la spiramycine, les cyclines par voie systémique, les azolés (diminution du catabolisme hépatique des AVK) tels que l'éconazole, le fluconazole ou le voriconazole, ou encore le proguanil, augmentent aussi les concentrations plasmatiques des AVK (*mesure fréquente de l'INR, adaptation de la posologie et mesure de l'INR après l'arrêt du traitement, jusqu'à 8 jours pour le voriconazole*).

À l'inverse, certaines molécules engendrent une baisse de l'effet des AVK, à savoir :

- Certains anti-infectieux qui sont des inducteurs enzymatiques et augmentent le métabolisme hépatique des AVK, diminuant ainsi leurs effets. C'est le cas de l'efavirenz (*mesure fréquente de l'INR et adaptation de la posologie*) et de la rifampicine (*ajustement de la posologie de l'AVK jusqu'à 8 jours après l'arrêt du traitement, et mesure fréquente de l'INR*).
- Des inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir (*mesure fréquente de l'INR et adaptation de la posologie*).

- Les résines chélatrices, via leur influence sur la phase d'absorption, diminuent l'absorption intestinale des AVK (*respecter un intervalle de 2 heures minimum entre les prises*).

Les associations **à prendre en compte** sont moins nombreuses mais doivent cependant être évaluées lors de la mise en place du traitement. Elles regroupent tout d'abord celles qui majorent le risque hémorragique, avec les anticoagulants oraux (*respecter le délai de carence entre les différentes molécules*), les antiagrégants plaquettaires, les thrombolytiques et le tramadol. Puis, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRNa) entraînent une baisse du métabolisme hépatique des AVK par l'antidépresseur sérotoninergique. De plus, l'apréritant (inducteur du CYP2C9, du CYP3A4 et de la glucuronidation) et la cimétidine (à dose $\geq 800\text{mg/jour}$) qui augmentent quant à eux le métabolisme hépatique des AVK. Sont également notables le déférasirox qui accroît le risque ulcérogène et d'hémorragie digestive et les laxatifs osmotiques, entraînant une baisse de l'effet des AVK si la prise est conjointe (*pour les laxatifs respecter un intervalle de 2 heures minimum entre les prises ou jusqu'à la pratique de l'examen nécessitant la prise de ces laxatifs*).

Les interactions alimentaires

La principale interaction des AVK avec l'alimentation concernent les aliments riches en vitamines K (figure.31). Selon l'autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), les apports nutritionnels recommandés pour un adulte en vitamine K sont de 70 μg par jour [96]. Chez un patient sous AVK, le régime alimentaire doit de ce fait ne pas en être totalement dépourvu, mais l'apport doit être régulier afin de ne pas créer de variation de l'INR [91].

Vitamine K1 (µg/100g)		Vitamine K2 (µg/100g)	
Aliments	Teneur moyenne	Aliments	Teneur moyenne
Basilic - séché	1710	Fromage, oie - cru	369
Sauge - séchée	1710	Edam	47,5
Thym - séché	1710	Poulet, cuisson - viande crue	34,3
Perail - séché	1360	Jaune d'œuf - cru	32,1
Perail - frais	1220	Oie - viande crue	31
Ascophyllé moulu - séché ou déshydraté	1020	Beurre ou assaisonné à teneur en matière grasse inconnue - doux (aliment moyen)	15
Herbes aromatiques fraîches (aliment moyen)	870	Beurre à 82% MG* - doux	15
Chou frisé - cuit	817	Salami	9
Pissenlit - cru	778	Poulet, filet sans peau - cru	8,9
Wakamé - séchée ou déshydratée	732	Lait fermenté, nature, au lait entier	8,15
Marjolaine - séchée	622	Foie, génisse - cru	7,94
Origan - séché	622	Boeuf, steak haché 10% de matière grasse - cru	6,7
Cresson alénois - cru	542	Emmental	5,23
Épinard - surgelé + cuit	541	Porc, filet, maigre - cru	3,7
Épinard - cru	521	Canard - viande crue	3,6
Épinard - cuit	494	Foie, porc - cru	3,44
Chou frisé - cru	477	Traité au sel en saumure - crues d'élevage	3,39
Épinard - appertisé + égoutté	462	Porc, côte - crues	3,22
Dulse - séchée + déshydratée	420	Carrelétylle - cru	2,2
Basilic - frais	415	Chocolat noir, moins de 70% cacao - tablette	1,5
Huile de soja	362	Lait entier UHT	0,9
Épinard - surgelé + cru	356	Blanc d'œuf - cru	0,9
Blé tendre - cuit	327	Sardine - cru	0,78
Coriandre - fraîche	310	Chevreuil rôti/cuit au four	0,7
Salade frisée - crue	298	Yaourt, lait fermenté ou spécialité laitière, nature	0,68
Tétragone cornue - cuit	292	Yaourt ou spécialité laitière nature (aliment moyen)	0,67
Ciboulette - fraîche	260	Salmon - cru d'élevage	0,5
Chou de Bruxelles - surgelé + cru	250	Maquereau - cru	0,4
Cresson de fontaine - cru	250	Hareng - cru	0,21
Chou de Bruxelles - cru	214	Lièvre - viande crue	0,1
Chou de Bruxelles - surgelé + cuit	194	Yaourt, lait fermenté ou spécialité laitière, nature 0% MG	0,1
Huile de pépins de raisin	189	Pâtis, prêt à boire	0
Brocoli - cru	181		
Haricot mungo - sec	170		
Sauce tartare - préemballée	154		
Poivre noir - poudre	144		
Chou de girofle	142		
Brocoli - cuit	141		
Chou de Bruxelles - cuit	140		
Farine de soja	135		
Sauce pesto - préemballée	127		
Laitue - crue	123		
Chou vert - cru	121		
Épice (aliment moyen)	118		
Chou vert - cuit	109		
Roquette - crue	109		
Carotte - déshydratée	108		
Laitue romaine - crue	103		
Brocoli - surgelé + cru	101		
Curry - poudre	99,8		

Figure 31 : Liste non exhaustive d'aliments et leur teneur moyenne en vitamine K (figure personnelle réalisée d'après [97][98]). *Matière grasse (MG).

Les interactions liées à la génétique

La pharmacogénétique a mis en lumière l'implication de plusieurs polymorphismes génétiques pouvant être en cause dans la fluctuation des réponses aux AVK. Ainsi, en présence d'une réponse inadaptée ou non expliquée, au cours de l'initiation d'un traitement par un AVK, l'hypersensibilité d'origine génétique doit être suggérée et recherchée. En effet, dans ce cas, les doses initiales standardisées sont trop importantes et entraînent un risque accru de surdosage. Les deux principaux polymorphismes retrouvés représenteraient 30 à 40% de la variabilité interindividuelle aux AVK dans la population européenne. Ils sont localisés d'une part sur des gènes codant pour la VKORC1 (guanine > arginine en position 1639) impliquée dans le cycle de la vitamine K. D'autre part, ils sont situés sur des gènes codant pour le CYP450 et le CYP 2C9 impliqués dans le métabolisme hépatique de la vitamine K et des AVK [68] [99].

b) Les anticoagulants oraux directs (AOD)

Les AOD offrent depuis moins d'une vingtaine d'année une alternative thérapeutique aux AVK ainsi qu'aux anticoagulants injectables. Classe hétérogène de molécules d'un point de vue pharmacologique, elles offrent une sécurité d'emploi et de confort aux patients [73].

i. Histoire

En France, les premiers AOD, le ximélagatran (Exanta®) en comprimé pelliculé et le mélagatran AstraZeneca en solution injectable ont obtenu leurs autorisations de mise sur le marché (AMM) en décembre 2003 dans la prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure programmée (prothèse de hanche ou de genou) chez l'adulte [73] [100]. Ils sont retirés du marché en 2006 pour cause d'hépatotoxicité [73]. En 2008, le dabigatran étexilate (Pradaxa®) et le rivaroxaban (Xarelto®) obtiennent leur première AMM. Suivis en 2011 par l'apixaban (Eliquis®) et l'edoxaban (Lixiana®) en 2015 (non commercialisé en France, non traité dans cette partie) [1] [73].

ii. Structure

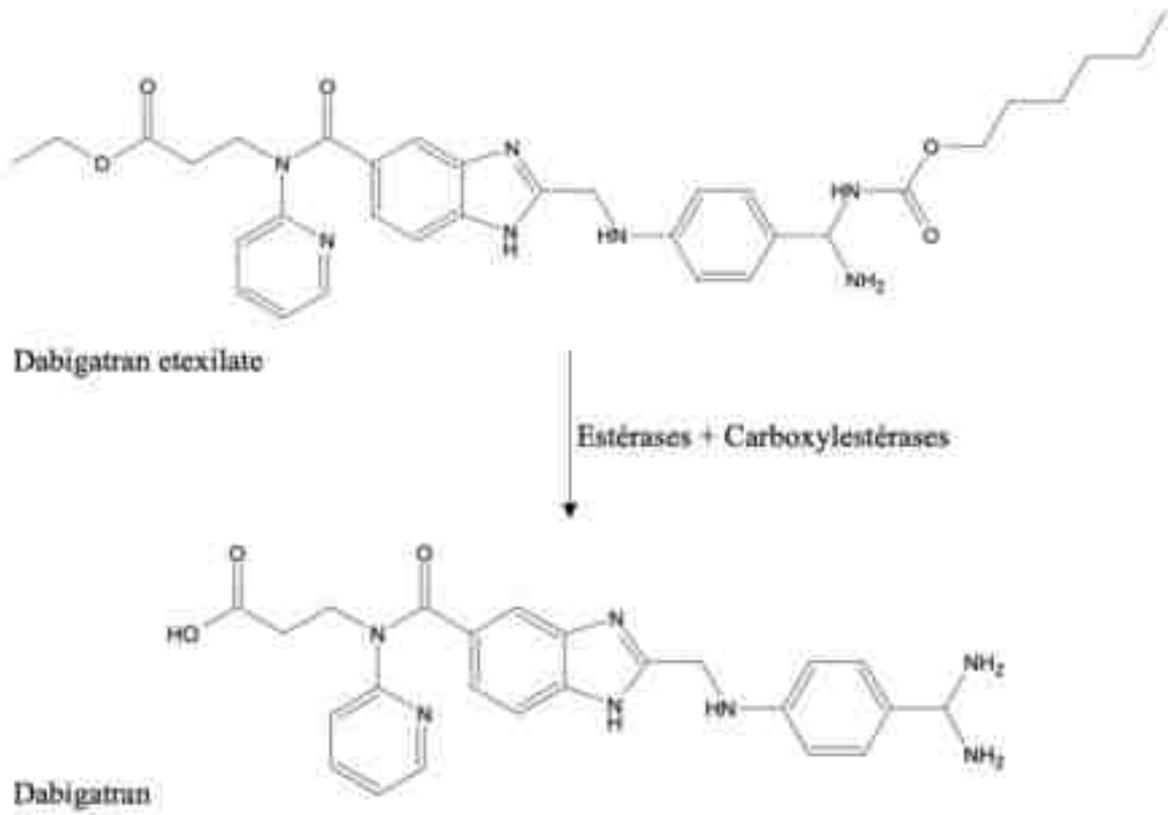


Figure 32 : Le dabigatran etexilate converti en dabigatran actif (figure personnelle réalisée d'après [71]).

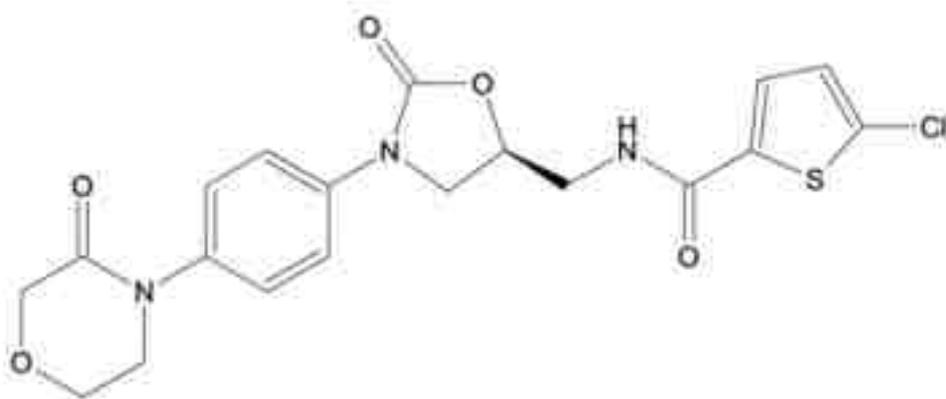


Figure 33 : Le rivaroxaban (figure personnelle réalisée d'après [71]).

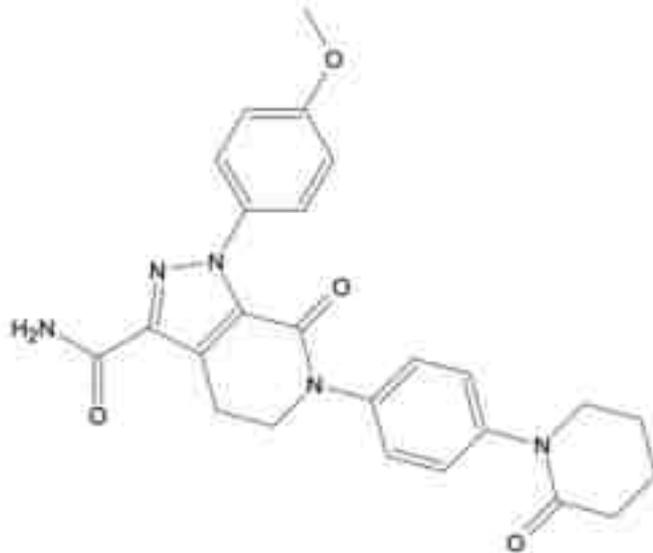


Figure 34 : L'apixaban (figure personnelle réalisée d'après [71]).

Les principales caractéristiques pharmacologiques des AOD sont décrites dans l'annexe 9.

iii. Mécanismes d'action

Le dabigatran agit comme inhibiteur direct, sélectif, compétitif et réversible de la thrombine (FIIa) (figure.32). Administré sous forme de dabigatran étexilate (prodrogue dénué d'activité pharmacologique), il est converti en dabigatran actif par l'action d'estérases et de carboxylestérases microsomales (figure.32). De plus, les gélules de dabigatran sont formulées avec de l'acide tartrique, permettant de contrer sa mauvaise absorption intestinale due aux variations du pH gastrique [68] [71]. Le rivaroxaban (figure.33) et l'apixaban (figure.34) sont quant à eux des inhibiteurs directs, sélectifs et réversibles du FXa (figure.35).

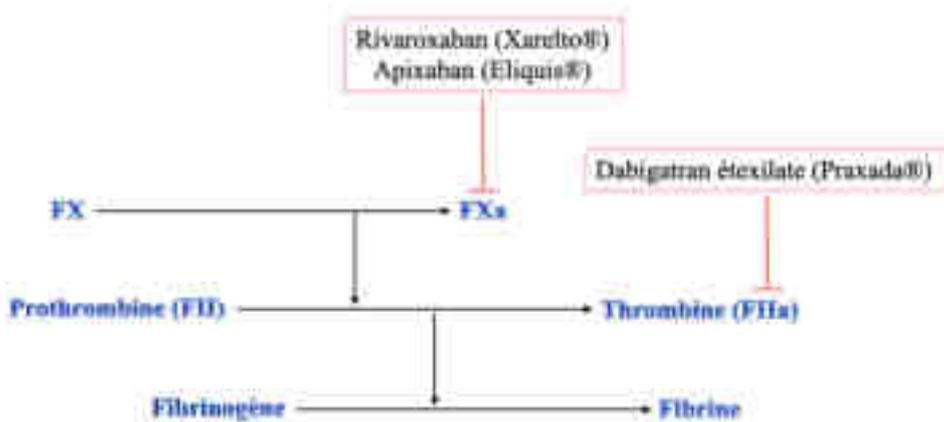


Figure 35 : Schéma simplifié représentant les cibles des AOD au sein de la coagulation (figure personnelle réalisée d'après [68]).

iv. Surveillance biologique

Les AOD ne requièrent pas de surveillance de l'activité anticoagulante au début du traitement ou au cours du traitement. Néanmoins, il est recommandé d'évaluer cette activité dans certaines situations cliniques, notamment lors d'une hémorragie majeure, lors d'une récurrence d'accident thromboembolique (évaluation de l'adhérence au traitement) ou d'un acte invasif non programmé. Le dosage de l'activité anticoagulante est spécifique pour chaque AOD [4] [68]. Ainsi, est mesurée l'activité anti-FIIa pour le dabigatran (avec le temps de thrombine dilué ou le test au venin de serpent ou test à l'écarine) et l'activité anti-Xa pour le rivaroxaban et l'apixaban. Cette mesure s'exprime en ng/mL. Lors de ce dosage, doit être prise en compte l'heure d'administration de l'AOD par rapport à l'heure du prélèvement. Des variabilités interindividuelles sont également notables [68]. De plus, les tests de coagulation globaux comme le temps de prothrombine (TP) et le TCA ne sont pas recommandés [4]. Une surveillance de la fonction rénale doit cependant être effectuée de manière régulière pour le rivaroxaban et l'apixaban [68].

v. Surdosage

Tout surdosage en AOD augmente le risque hémorragique. Ainsi, lors d'une suspicion de surdosage et/ou d'un surdosage, pour tous les AOD, il est important de recueillir le dosage et l'heure de la dernière prise étant donné qu'ils possèdent un temps de demi-vie court [1] [80]. Pour le dabigatran, avec une fonction rénale normale, l'hémostase se normalise entre 12 et 24 heures. Elle est portée à 48 heures ou plus en cas d'IR. Elle est située entre 12 et 24 heures pour le rivaroxaban et l'apixaban [80].

Dans toutes les situations cliniques, la prise d'AOD est stoppée et la diurèse doit être conservée. L'élimination étant rénale, dans certains cas une hémodialyse est possible (dabigatran et apixaban). De manière générale, la prise en charge est non spécifique et repose sur des actes symptomatologiques [1] [80]. De ce fait, si la prise de l'AOD est récente, l'absorption peut en partie être contrée par administration *per os* de charbon actif. En cas de saignement accessible, la compression mécanique et un geste hémostatique peuvent être effectués. Une transfusion de culots globulaires ou plaquettaires et le remplissage vasculaire doivent être étudiés. L'administration de facteurs de coagulation n'est à ce jour que peu évaluée [80].

De plus, depuis quelques années un antidote spécifique à chaque classe d'AOD peut être utilisé selon la situation clinique donnée : l'idarucizumab (Praxbind®) et l'andexanet alpha (Ondexxya®). L'idarucizumab, fragment d'anticorps monoclonal humanisé, est un agent réversible spécifique du dabigatran. L'affinité du dabigatran pour ce dernier est 300 fois plus importante que pour celle du FIIa, formant un complexe stable. Il est réservé à l'usage hospitalier en situation d'urgence hospitalière [1] [101]. Cet antidote est indiqué chez l'adulte traité par dabigatran lorsqu'une inversion rapide des effets

anticoagulants est nécessaire, à savoir : un saignement menaçant le pronostic vital ou incontrôlé (comme une hémorragie intracrânienne ou gastro-duodénale) et/ou pour une urgence chirurgicale ou des procédures urgentes [80] [101]. L'administration suit généralement le schéma de deux injections intraveineuses (IV) (ou bolus) de 2,5mg espacées de 5 à 10 minutes. 5mg supplémentaires peuvent être administrés dans des situations particulières [101]. L'effet de neutralisation est rapide (15 minutes) après la prise [102]. Cet arrêt dans l'anticoagulation peut cependant engendrer un risque de thrombose en fonction du terrain sous-jacent du patient. De ce fait, dès lors que l'hémostase et l'état clinique du patient sont stables, l'anticoagulation doit être reprise (délai de 24h pour la reprise du dabigatran ou à tout moment pour l'introduction d'un autre traitement) [101]. L'andexanet alpha, forme recombinante de la protéine humaine Xa, est un agent réversible spécifique des inhibiteurs directs du FXa (rivaroxaban et apixaban). Il agit par séquestration des inhibiteurs du FXa après sa liaison à ces derniers, les empêchant alors d'exercer leurs actions d'anticoagulants. Également réservé à l'usage hospitalier, il est indiqué lors d'une hémorragie incontrôlée ou menaçant le pronostic vital. L'administration consiste en une première injection d'un bolus IV (30 mg/min) suivi d'une perfusion IV continue (4 mg/min). La dose et le temps des injections sont dépendants de l'AOD et de la dernière dose ingérée. L'anticoagulation doit être reprise selon les mêmes conditions que celles citées précédemment pour l'idarucizumab [103].

vi. Les contre-indications non médicamenteuses

En présence de certains états physio-pathologiques des contre-indications s'appliquent aux AOD, telles que [91] :

- Toute hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients.
- L'existence d'un saignement évolutif cliniquement significatif, ainsi que toute situation présentant un risque significatif de saignement majeur. Au niveau du système digestif, peuvent être cités l'ulcération gastro-intestinale (évolutive ou récente) et les varices œsophagiennes (soupçonnées et connues). Au niveau vasculaire, les contre-indications se portent sur l'anévrisme vasculaire, les anomalies vasculaires majeures intrarachidiennes ou intracérébrales, ainsi que les malformations artérioveineuses. Sont également inclus, les actes chirurgicaux récents (ophtalmiques, rachidiens, cérébraux), les tumeurs malignes présentant un haut risque de saignement, les lésions cérébrales ou rachidiennes et l'hémorragie intracrânienne récente.
- Une atteinte (hépatopathie associée à une coagulopathie) et/ou insuffisance hépatique.
- La grossesse et l'allaitement (par manque de données disponibles). Lors d'une découverte fortuite, une échographie est proposée et un relais par une autre classe d'anticoagulant est réalisé [104].
- L'IR sévère chez l'adulte (clairance de la créatinine (ClCr) inférieure à 30 ml/min) et modérée à sévère chez l'enfant (dabigatran).

- Les prothèses valvulaires cardiaques (dabigatran).

vii. Les interactions médicamenteuses

Diverses interactions médicamenteuses sont documentées avec les AOD, dont plusieurs d'entre elles reposent sur la pharmacocinétique de cette classe. Seules les molécules disponibles en officine sont illustrées dans cette partie [91] [95].

Pour tous les AOD, l'administration conjointe avec un autre anticoagulant est **contre-indiquée**, hors exceptions qui correspondent au relais entre anticoagulants (cf. ci-dessous), ou encore à l'injection d'héparine non fractionnée (HNF) dans le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel ou lors de l'ablation par cathéter de la fibrillation atriale. De plus, les AOD présentent les mêmes niveaux d'interaction que les AVK vis-à-vis de l'acide acétylsalicylique (cf. ci-dessus) et il faut prendre en compte les doses antiagrégantes (50mg à 375mg/jour).

Concernant le dabigatran, il est également contre-indiqué en association avec les inhibiteurs de la glycoprotéine P (P-gp), majorant la biodisponibilité et diminuant l'élimination de l'AOD, le risque d'hémorragie est alors augmenté. Ainsi, la ciclosporine, l'itraconazole et le kétoconazole induisent une augmentation de plus du double des concentrations plasmatiques du dabigatran. De même la dromédarone et le glécaprévir associé au pibrentasvir, doublent les concentrations plasmatiques de l'AOD.

À propos des **associations déconseillées**, plusieurs d'entre-elles sont semblables à celles décrites avec les AVK : les AINS, l'ibrutinib, l'imatinib (rivaroxaban et apixaban) ainsi qu'avec les topiques gastro-intestinaux, les antiacides et les absorbants.

De plus, pour l'ensemble des AOD, l'association avec un inducteur enzymatique puissant tel que la rifampicine (inducteur de la P-gp) engendre une diminution des concentrations plasmatiques et donc de l'effet anticoagulant par diminution de la biodisponibilité et augmentation de l'élimination de l'AOD.

Concernant le dabigatran, l'association avec le tacrolimus (inhibiteur de la P-gp) est également déconseillée. En effet, ce dernier augmente la biodisponibilité de l'AOD et diminue son élimination.

Pour le rivaroxaban et l'apixaban, sont également déconseillés les associations modifiant leur métabolisation hépatique par les CYP 3A4 et CYP 450. Ainsi, les inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que le fluconazole ou le ritonavir, conduisent à l'inhibition enzymatique du métabolisme hépatique de l'AOD et donc à l'augmentation de sa concentration plasmatique. De même pour les substrats à risque du CYP 3A4 (crizotinib ou idélalisib), diminuant le métabolisme de ces AOD.

Les **précautions d'emploi** vis-à-vis des AOD sont également semblables à celles ayant lieu avec les AVK. Ainsi, les résines chélatrices diminuent l'absorption intestinale des AOD (*respecter un intervalle de 2 heures minimum entre les prises*). Les glucocorticoïdes par voies systémique et rectale (sauf hydrocortisone) à forte dose ou pour un traitement supérieur à 10 jours affaiblissent la paroi vasculaire de la muqueuse intestinale augmentant le risque d'hémorragie (*contrôle de l'INR à 8 jours, puis tous les 15 jours et à l'arrêt de la corticothérapie*). Le cobimétinib augmente également le risque d'hémorragie (*surveillance clinique étroite*).

Avec le dabigatran, des précautions supplémentaires sont notables avec les inhibiteurs de la P-gp, augmentant la concentration plasmatique de ce dernier : l'amiodarone, la quinidine et le vérapamil (*si prescription post-chirurgicale : surveillance clinique et adaptation de la posologie, maximum 150 mg/j (220mg/j si fibrillation auriculaire), 75mg/j pour le vérapamil si IR modérée*). Le ponatinib augmente quant à lui l'absorption intestinale du dabigatran et par conséquent sa concentration plasmatique (*surveillances clinique et biologique étroites pendant l'association*).

Concernant les interactions **à prendre en compte**, se référer aux AVK (cf.ci-dessus) pour les anticoagulants oraux, les antiagrégants plaquettaires, les thrombolytiques, le tramadol, les ISRS, les ISRNa et les laxatifs osmotiques. L'augmentation des concentrations plasmatiques du dabigatran est aussi notable en association avec ticagrélor (inhibiteur de la P-gp).

Il est également à noter que le millepertuis par son effet inducteur du CYP3A4 peut augmenter le métabolisme de l'apixaban ou du rivaroxaban et donc diminuer leurs effets. De plus, par son effet inducteur du P-gp, il entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du dabigatran.

viii. Les effets secondaires

Le risque hémorragique (épistaxis, hématome cutané, hémorragie oculaire, gingivale, rectale hématurie etc.) fait partie des effets secondaires les plus fréquents pour les AOD [91]. Moins de saignements intracrâniens sont notables en comparaison aux AVK mais le risque de saignement intra-abdominale est fortement augmenté avec les AOD [68].

Des affections diverses sont notables, comme des affections gastro-intestinales notamment pour le rivaroxaban (dyspepsie, constipation, diarrhée, vomissements ou nausées (apixaban également)), des atteintes hépatobiliaires avec notamment des élévations des valeurs biologiques (gamma-glutamyltransférase, alanine aminotransférase ou transaminases (rivaroxaban)), des atteintes hématologiques (anémie, thrombocytopénie ou thrombocytose (rivaroxaban)) ou encore des réactions allergiques [91].

De plus, des effets secondaires de fréquence variable peuvent se manifester pour le rivaroxaban, tels que : hypotension, sensation vertigineuse, céphalées, tachycardie, sécheresse buccale ou douleurs dans les extrémités. Pour l'apixaban des effets cutanés ont également été répertoriés (éruption, érythème, alopécie) [91].

Le dabigatran présente principalement les mêmes effets indésirables que les autres AOD mais avec une fréquence d'apparition plus faible (des cas de neutropénies et d'agranulocytoses sont notifiés) [91].

2. Les anticoagulants injectables

Plusieurs classes d'anticoagulants injectables sont disponibles en France. Leur utilisation a progressivement augmenté au cours des années. Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) sont les plus vendues (181 millions de doses définies journalières (DDJ), définie à l'annexe 10) en 2012), suivies par l'héparine standard ou héparine non fractionnée (HNF) (24 millions de DDJ en 2012), avant de trouver en dernière position les autres molécules injectables (14 millions de DDJ en 2012) dont le fondaparinux représentant 98% des ventes de cette dernière catégorie en 2013 [73].

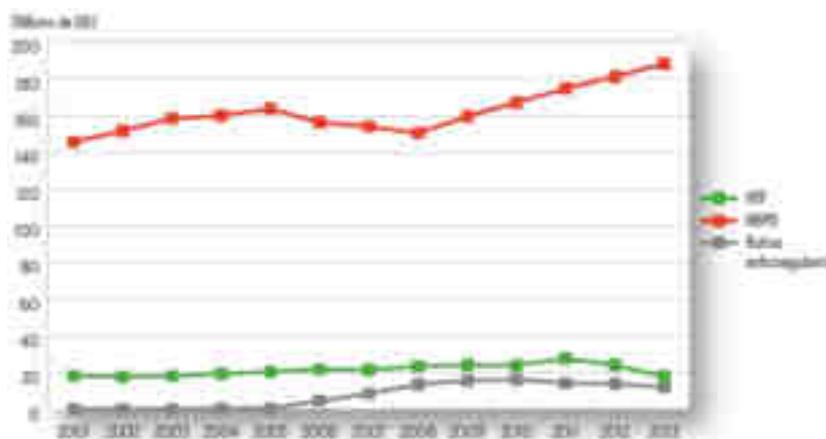


Figure 36 : Évolution annuelle des ventes d'anticoagulants injectables en nombre de doses définies journalières de 2001 à 2013, données de l'ANSM [73].

a) Les héparines

En première ligne dans la MVTE, l'héparinothérapie est utilisée à la fois à des fins curatives et prophylactiques. Les héparines sont réparties en deux classes, les HNF et les HBPM, auxquelles se rajoutent les dérivés, tels que la danaparoïde sodique (Orgaran®) ou le fondaparinux (Arixtra®).

i. Héparine non fractionnée (HNF)

Histoire

En 1916, au cours de travaux sur des substances procoagulantes (céphalines), Jay McLean, étudiant en médecine, extrait de cellules hépatiques de chien un composé, l'« héparphosphatide ». Il rapportera que ce dernier est doté de propriétés anticoagulantes [105]. Quelques années plus-tard, William Henry Howell reprend ces travaux et baptisera ce composé « héparine » [106]. Par la suite, Brinkhous et al. observent que l'héparine augmente la vitesse de l'activité antithrombotique du plasma, où elle agit comme un catalyseur nécessitant un cofacteur plasmatique [107] [108]. Abildgaard, en 1968, nommera ce cofacteur l'« antithrombine III (ATIII) » ; son mécanisme avec l'héparine sera quant à lui décrit dans les années 1970 par Rosenberg. L'héparine sera d'abord utilisée en laboratoire, puis en milieu hospitalier en 1937, où elle sera utilisée pour la première fois dans la prévention et le traitement des MTEV [107]. Autrefois extraite et purifiée à partir de poumon de bœuf ou de muqueuse intestinale de porc, elle est aujourd'hui pour des raisons sanitaires et de disponibilité uniquement d'origine porcine [109].

Structure

L'HNF est un polysaccharide fortement sulfaté (chargé négativement), formé d'un enchaînement d'unités répétitives de glucosamine et d'acide uronique (figure.37). Elle appartient à la famille des glycosaminoglycanes et est présente naturellement dans les mastocytes du foie, des intestins et des poumons [110]. Mélange hétérogène, sa masse moléculaire est comprise entre 2000Da et 30000Da, avec une masse moléculaire moyenne de 15000Da [68].

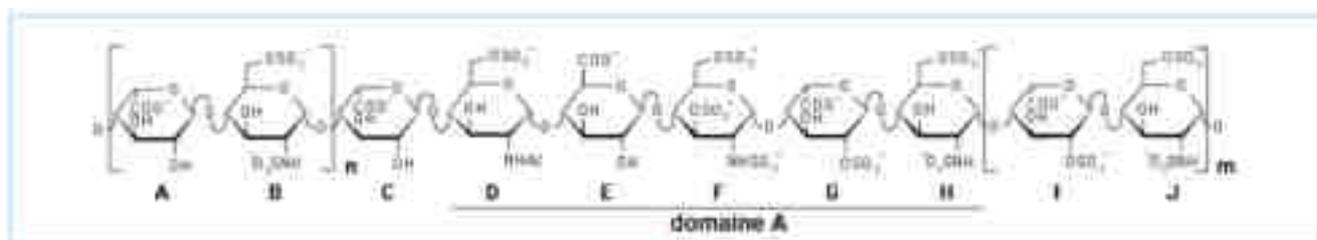


Figure 37 : Structure de l'héparine non fractionnée [111].

Mécanisme d'action

L'héparine est un inhibiteur indirect de la coagulation. Elle se lie de manière spécifique à l'AT au niveau du « site de liaison à l'héparine », situé en position N-terminale et dans la partie centrale de la

boucle (figure.7), via un motif pentasaccharidique (figure.37 : unités DEFGH) [23]. Cette séquence n'est présente que dans 30% des chaînes d'héparine [110]. De plus, l'unité glucosamine F, O-sulfonée en position 3, est indispensable à cette activité. En effet, son retrait annule toute affinité de l'héparine pour l'AT [111]. Une fois formé, le complexe entraîne un changement de conformation de la molécule d'AT (de son site actif), permettant une potentialisation de sa cinétique d'inhibition de l'ordre de 1000 à 2000 fois [12]. Un polysaccharide d'héparine possédant au moins 18 sucres (> 5400Da) est nécessaire pour lier à la fois l'AT et le FIIa dans un complexe ternaire [110]. Ainsi, l'HNF possède une action anti-Xa et anti-IIa similaires (figure.38), avec un rapport d'activité anti-Xa et anti-IIa égale à 1. Après formation de ce complexe, le motif pentasaccharidique se dissocie de ce dernier et se lie à une nouvelle molécule d'AT afin de potentialiser plusieurs centaines de fois [107] son action inhibitrice, diminuant ainsi la transformation du fibrinogène en fibrine [68].

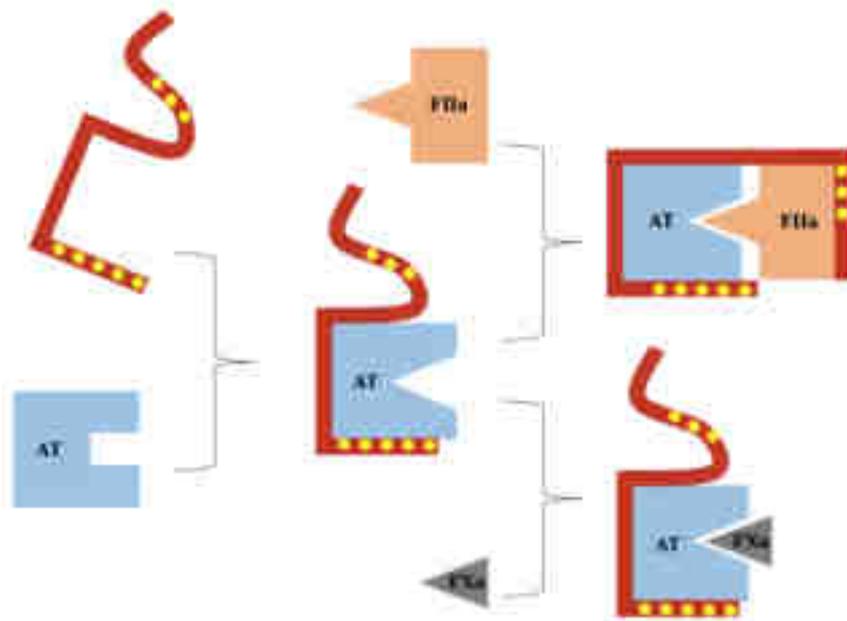


Figure 38 : Changement de conformation de l'AT après sa liaison à l'HNF (en rouge) orné du motif pentasaccharidique (en jaune). Fixation du complexe (AT/HNF) au FXa et au FIIa inhibant leur activité (figure personnelle réalisée d'après [110]).

De plus, avec ses charges négatives, l'héparine se lie avec des protéines plasmatiques riches en cations comme le FP4 ou les membranes cellulaires. Les molécules d'HNF dénuées de la séquence pentasaccharidique peuvent induire la libération du TFPI. Les molécules possédant au moins vingt-quatre sucres peuvent quant à elles interagir avec le deuxième cofacteur de l'héparine (IICH), un inhibiteur de sérine-protéase (dont le FIIa). Cette réaction nécessite des concentrations plasmatiques d'héparine plus importantes. D'autre part, en présence d'une concentration fortement élevée de sucres sulfatés liés au FIXa, l'activité du FXa peut être inhibée [107].

Spécialités disponibles en France

Les HNFs disponibles en France se présentent sous deux formes ; l'héparinate de sodium (Héparine sodique®) pour la voie intraveineuse (IV) et l'héparinate de calcium (Calciparine®) pour la voie sous-cutanée (SC) [91] [107].

ii. Héparine de bas poids moléculaire (HBPM)

Histoire, structure et mécanisme d'action

Utilisées en clinique depuis 1930, les HBPMs sont obtenues par dépolymérisation chimique ou digestion enzymatique (héparinases) de chaînes d'HNF en conditions contrôlées [107] [110]. Les HBPMs possèdent une masse moléculaire inférieure à 8000Da, avec une moyenne de 4000-5000Da [107]. Compte tenu de leurs variations structurelles, elles présentent des divergences quant à leurs caractéristiques biologiques et pharmacocinétiques; elles ne sont donc pas cliniquement interchangeables [110]. Les HBPM sont principalement constituées de chaînes de moins de dix-huit unités saccharidiques, leur conférant seulement une activité anti-Xa (Figure.39). Cependant, du fait de l'hétérogénéité des préparations d'HBPM, 25 à 50% possèdent ces dix-huit sucres [107][110]. Le rapport d'activité anti-Xa et anti-IIa est égal à 1,8-3,6 [68].

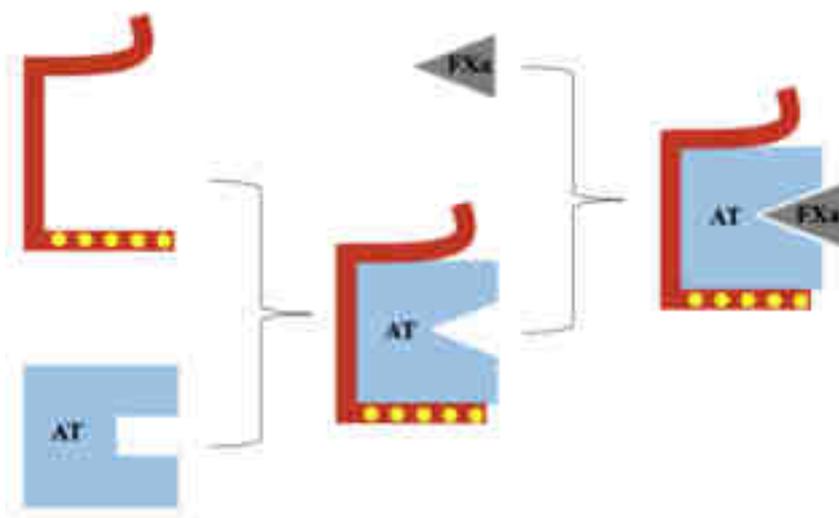


Figure 39 : Changement de conformation de l'AT après sa liaison à l'HNF (en rouge) orné du motif pentasaccharidique (en jaune). Fixation du complexe (AT/HNF) au FXa inhibant son activité (figure personnelle réalisée d'après [110]).

De plus, comme les HBPM sont plus courtes que les HNF, elles se lient moins aux autres molécules plasmatiques et cellules endothéliales, réduisant le temps de demi-vie et donc les effets secondaires [107].

Spécialités disponibles en France

Les HBPM disponibles en France se présentent toutes sous la forme de sels de sodium : la daltéparine sodique (Fragmine[®], 5600Da), l'énoxaparine sodique (Lovenox[®], 3200Da) et la tinzaparine sodique (Innohep[®], 6500-6800Da) ; à l'exception de la nadroparine calcique (Fraxiparine[®], Fraxodi[®], 3600Da) sous forme de sel calcique [91] [107].

iii. Surdosage, contrôle et effets indésirables

Les héparines peuvent présenter divers effets indésirables avec notamment des risques hémorragiques et des réactions au point d'injection (douleur, œdème). D'autres effets de fréquence inconnue peuvent également survenir, tels que : une augmentation des enzymes hépatiques, la survenue de douleurs thoraciques, des vertiges, des troubles digestifs, de la fièvre ou encore des céphalées [91].

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est quant à elle un effet secondaire rare mais pouvant être grave. Il en existe deux types[1] [12]. Premièrement, la TIH non immune ou de type I, rare (10%), forme bénigne, le plus souvent asymptomatique. Elle survient précocement, principalement dans les cinq premiers jours de l'héparinothérapie. Le taux de plaquette est supérieur à 100 G/L et remonte spontanément (généralement dans les trois jours suivants). Aucun examen ou interruption de traitement n'est nécessaire [1] [12]. Deuxièmement, la TIH d'origine immunologique ou de type II, très rare (0,5-5%), est une forme grave, pouvant être fatale. Le système immunitaire entraîne la synthèse d'anticorps anti-FP4 modifiés par l'héparine. Elle est 10 fois moins fréquente sous HBPM que sous HNF, exceptionnelle avec le fondaparinux. Elle se manifeste entre le 5^{ème} et le 21^{ème} jours de traitement. Le taux de plaquettes est inférieur à 100 G/L et diminue de 30 à 50% de la valeur de base, engendrant dans la moitié des cas des événements thromboemboliques artériels et veineux. La probabilité clinique est déterminée selon le score pré-thérapeutique des 4T (*Thrombocytopenia, Timing, Thrombosis and oTher cause of thrombocytopenia*) et est confirmée par la réalisation d'un test fonctionnel (test d'agrégation plaquettaire ou mesure de la sérotonine radiomarquée) et la recherche immunologique d'anticorps anti-FP4 (test Elisa). L'héparinothérapie doit être immédiatement stoppée et substituée, soit par le danaparoiide sodique, soit par l'argatroban (Arganova[®]). Une mesure journalière de la concentration de plaquettes est également nécessaire jusqu'à régulation de ce taux [1] [12] [68] [112].

Afin de prévenir une TIH, une mesure du taux de plaquette est nécessaire au plus tard vingt-quatre heures après le début de toute héparinothérapie. De plus, une numérisation plaquettaire doit être effectuée ; deux fois par semaine pour tout traitement par une HNF [1] [113] et deux fois par semaine pendant un mois, puis une fois par semaine jusqu'à la fin du traitement (si une exposition aux héparines a eu lieu dans les six derniers mois, si suspicion de TIH ou à la suite d'une chirurgie ou un traumatisme). La mesure de l'activité anti-Xa est davantage recommandée comparée à celle du TCA [113].

De plus, lors d'un surdosage en héparine, l'administration de sulfates de protamine neutralise l'héparine par formation d'un complexe inactif [91].

iv. Les contre-indications

Par leurs similarités, certaines contre-indications absolues sont communes à l'ensemble des héparines, à savoir [1] [91] [114] :

- L'hypersensibilité à une substance active ou à l'un des composants
- La thrombopénie ou un antécédent de TIH de type II
- Les manifestations ou tendances hémorragiques (sauf CIVD non liée à l'héparine) comme les hémorragies cérébrales
- Les anesthésies péridurales ou rachianesthésies ou locorégionales (relatives pour l'énoxaparine sodique qui peut alors être utilisée dans les 24h précédant l'acte)

Les contre-indications aux HNF

La présence d'une maladie hémorragique constitutionnelle est également une contre-indication absolue des HNF.

Concernant les contre-indications relatives aux HNF, sont notables :

- L'endocardite infectieuse aiguë sauf en présence d'une prothèse mécanique
- L'hypertension artérielle non contrôlée
- La phase aiguë d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique
- L'antécédent récent d'hémorragie cérébrale (héparine calcique) [91]

Les contre-indications aux HBPM

Les HBPM (sauf l'énoxaparine sodique et la tinzaparine sodique où le niveau de vigilance relève de la précaution d'emploi) sont contre-indiquées en cas d'IR sévère (ClCr < 30 mL/min), la contre-indication est relative en cas d'IR modérée [91].

Parmi les contre-indications absolues communes à toutes les HBPM, l'endocardite infectieuse aiguë ou subaiguë (relative pour la tinzaparine sodique et relevant de la précaution d'emploi pour l'énoxaparine sodique), l'AVC hémorragique et ischémique à la phase aiguë (relative) et l'ulcère gastroduodénal évolutif sont également notables [91].

D'autres contre-indications propres à chaque molécule peuvent être citées. Pour la daltéparine sodique, toute intervention ou lésion au niveau des oreilles ou des yeux, ainsi qu'une intervention neurochirurgicale, une lésion du système nerveux central, une ponction lombaire ou encore un trouble sévère de la coagulation contre indique son utilisation. Pour l'énoxaparine sodique, l'utilisation sera également contre-indiquée en présence d'ulcère gastro-intestinal ou de varices oeso-gastriques, de malformation vasculaire en particulier aux niveaux intracérébral et intrarachidien, d'anévrisme, en présence d'un cancer majorant le risque de saignement et aussi en cas d'intervention de localisation oculaire, cérébrale ou rachidienne [91].

v. Interactions

Les interactions médicamenteuses sont communes aux HNF et HPBM. Elles sont peu nombreuses avec cette classe thérapeutique, notamment grâce à leur voie d'administration évitant le premier passage hépatique. Dans cette partie, seules les molécules disponibles en officine sont traitées [91].

L'association d'une héparine est d'un AOD est **contre-indiquée** en raison d'une majoration du risque hémorragique. De ce fait, lors d'un relais il est important de respecter un intervalle entre les deux anticoagulants (cf. relais entre les différents anticoagulants).

Chez le patient âgé et/ou traité par des doses curatives d'héparine, l'acide acétylsalicylique par voie systémique est **déconseillé** aux doses anti-inflammatoires ($\geq 1\text{g}/\text{prise}$ et/ou $\geq 3\text{g}/\text{jour}$) et antalgiques ou antipyrétiques ($\geq 500\text{mg}/\text{prise}$ et/ou $< 3\text{g}/\text{jour}$). Il est à prendre en compte aux doses antiagrégantes (de 50mg à $375\text{mg}/\text{jour}$) (*surveillance clinique et biologique*). Les AINS sont également déconseillés pour ces mêmes patients, augmentant fortement le risque hémorragique (*surveillance clinique*).

Concernant les **précautions d'emploi**, le cobimétinib (Cotellic[®]) entraîne une majoration du risque de saignement (*surveillance clinique*).

Au sujet des interactions à **prendre en compte**, les antiagrégants plaquettaires et les glucocorticoïdes par voie systémique (sauf l'hydrocortisone) augmentent le risque hémorragique s'ils sont associés aux héparines. Pour un patient de plus de 65 ans et/ou traité avec une dose curative d'héparine, les thrombolytiques (non présents en officine) augmentent également ce risque. Le même constat est à poser pour les AINS à des doses inférieures (préventives) d'héparine. L'association avec un hypokaliémiant peut conduire à une majoration de l'hyperkaliémie, cette dernière pouvant devenir fatale si elle n'est pas prise en charge.

b) Le fondaparinux (Arixtra[®])

Le fondaparinux (Arixtra[®]) est un pentasaccharide synthétique [107] de 1728Da, obtenu par synthèse chimique [68]. En se liant à l'AT, il potentialise d'environ 300 fois l'activité inhibitrice de cette dernière pour le FXa, engendrant ainsi l'interruption de la production de thrombine [91].

Les contre-indications absolues (endocardite bactérienne aiguë, IR sévère, hypersensibilité à l'un des composants et hémorragies), les interactions médicamenteuses et les effets indésirables sont communs aux héparines [91].

c) La danaparoïde sodique (Orgaran[®])

Dépourvue de fragment d'héparine, la danaparoïde sodique (Orgaran[®]) est composée de glycosaminoglycanes sulfatés de bas poids moléculaire (sulfate de dermatane, d'héparane et de chondroïtine) et obtenue par extraction de muqueuse intestinale de porc. Son AMM est décrite dans le traitement prophylactique et curatif des accidents thromboemboliques veineux dans le cadre d'une TIH ou d'un antécédent de TIH. Elle est aussi indiquée dans le traitement préventif en chirurgie orthopédique et oncologique [91] [115]. Elle possède un rapport d'activité anti-Xa/anti-IIa supérieur à 20 et engendre la baisse de la formation de thrombine, notamment par son activité anti-Xa via l'AT. La fraction sulfate d'héparane (faible affinité pour l'AT) participerait également à l'activité antithrombotique [91].

Elle présente les mêmes contre-indications que les HBPM, avec en plus l'hypertension artérielle sévère non contrôlée, l'hémophilie, l'insuffisance hépatique sévère, le purpura thrombotique ou encore la rétinopathie diabétique hémorragique. Les interactions médicamenteuses et les effets indésirables sont également communs aux HBPM [91].

3. Relais entre les différents anticoagulants

Au cours de la prise en charge de la MVTE, le patient peut être amené à changer d'anticoagulant. Lors de ce relais, il est important de veiller au respect des bonnes recommandations afin d'éviter tout risque de sur ou de sous-dosage en anticoagulant. Plusieurs stratégies thérapeutiques peuvent se présenter [73]. Dans cette partie ne sont traitées que les situations pathologiques en rapport avec une TVP.

a) Anticoagulants parentéraux relayés par la prise d'un AVK

Dans ce cas de figure, l'héparinothérapie (ou l'injection de fondaparinux) est débutée au premier jour et est poursuivie au minimum pendant cinq jours. La prise de l'AVK débute dès que possible et au plus tard deux jours après le début des injections (réduisant ainsi le risque de TIH). Le contrôle de l'INR débute quant à lui le lendemain de la troisième prise d'AVK, puis il est réalisé toutes les 24 à 48h jusqu'à l'obtention de l'INR cible et 24 à 48h après l'arrêt des injections. Ces dernières sont stoppées lorsque l'INR mesuré atteint sa zone cible (comprise entre 2 et 3) deux jours de suite [4] [73] [91] [116].

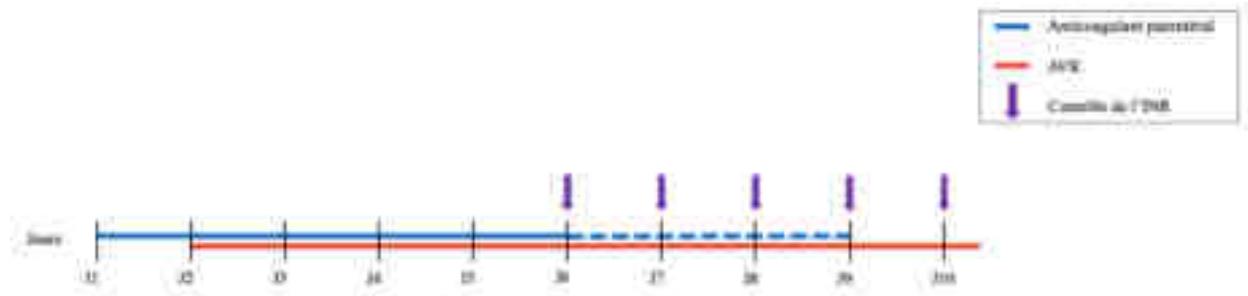


Figure 40 : Relais d'un anticoagulant parentéral vers un AVK (figure personnelle réalisée d'après [73][116]).

b) Anticoagulant parentéral relayé par la prise d'un AOD

Dans cette situation, aucune administration conjointe des deux anticoagulants ne doit avoir lieu. La prise de l'AOD débute soit à l'instant où l'injection parentérale est stoppée si cette dernière est administrée de façon continue, soit à l'heure initialement prévue pour l'injection parentérale suivante. Aucun contrôle n'est requis lors de ce relais [73] [116].

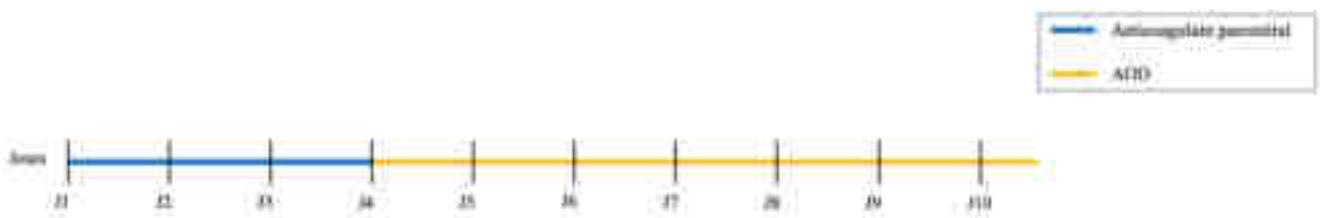


Figure 41 : Relais d'un anticoagulant parentéral vers un AOD (figure personnelle réalisée d'après [73][116]).

c) AVK relayé par des injections d'héparine

Le relais d'un AVK par des injections d'héparine à dose curative se pratique principalement lors d'une intervention chirurgicale programmée. L'INR est mesuré sept à dix jours avant l'intervention. Quand ce dernier se situe dans la zone cible, l'AVK est stoppé quatre (acénocoumarol) à cinq (warfarine et fluindione) jours avant l'intervention. L'héparinothérapie est commencée 24h après la dernière prise

d'acénocoumarol ou 48h après la dernière prise de warfarine ou de fluindione [1]. L'INR doit être contrôlé la veille de l'intervention. Si ce dernier est supérieur à 1,5 la veille de l'intervention, il est recommandé d'administrer 5mg de vitamine K *per os*. En effet, l'intervention ne peut avoir lieu que si l'INR est inférieur à 1,5. Sa mesure est également recommandée le matin de l'intervention [4]. Par la suite, en postopératoire, le traitement par AVK peut potentiellement être repris si l'INR est supérieur à 2 [73] [91] [116].

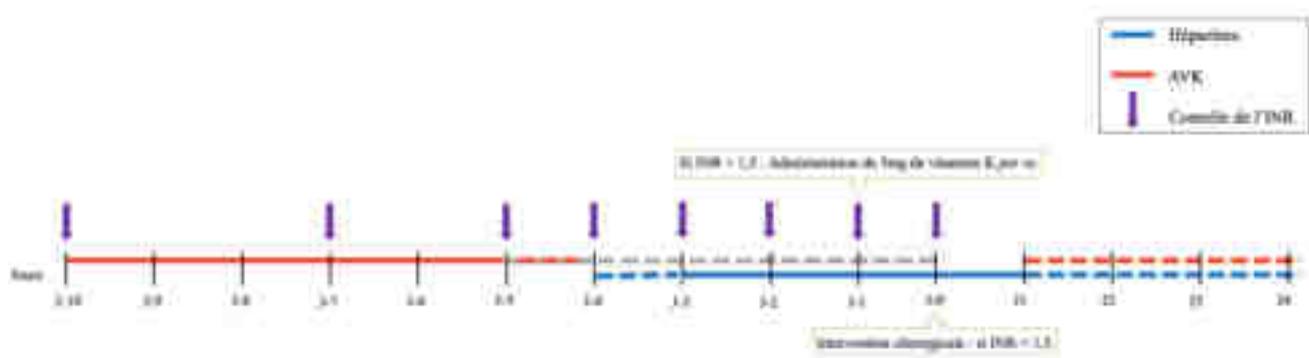


Figure 42 : Relais d'un AVK vers de l'héparine (figure personnelle réalisée d'après [4][73][116]).

En cas d'intervention urgente non programmée à risque hémorragique, l'INR est d'emblée mesuré et 5mg de vitamine K *per os* sont administrés au patient. Si le seuil hémostatique n'est pas atteint pour l'intervention un CCP est également administré. L'INR est mesuré avant et 6 à 8h après la prise en charge [1].

d) AVK relayé par un AOD

Au cours de ce relais, il n'y a pas de chevauchement entre les anticoagulants. Le traitement par AVK est arrêté et l'INR est contrôlé. La prise d'AOD, à savoir de rivaroxaban ou de dabigatran dans le traitement des TVP (EP et prévention des récurrences) débute quand l'INR est inférieur à 2,5 [73] [116].

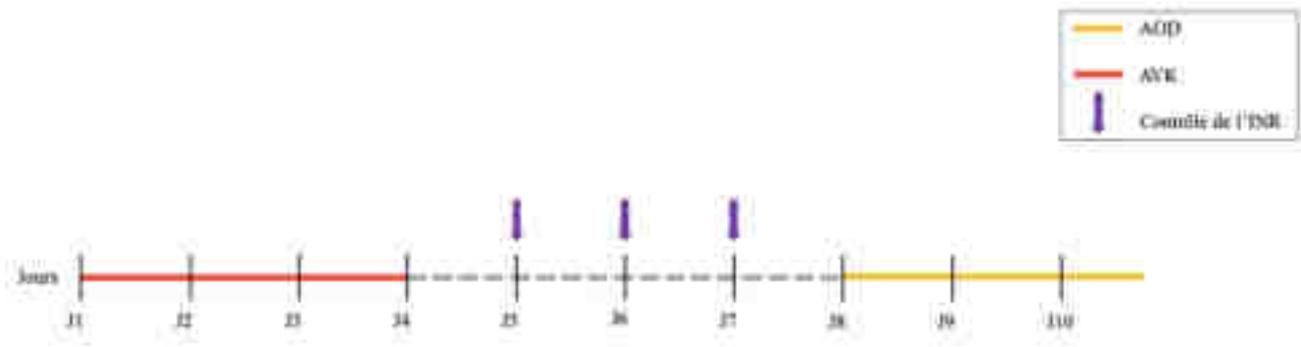


Figure 43 : Relais d'un AVK vers un AOD (figure personnelle réalisée d'après [73][116]).

e) AOD relayé par un AOD

Ce relais s'effectue sans chevauchement entre les deux molécules. La première prise du second AOD a lieu à l'heure initiale de la prise du premier AOD [73] [116].

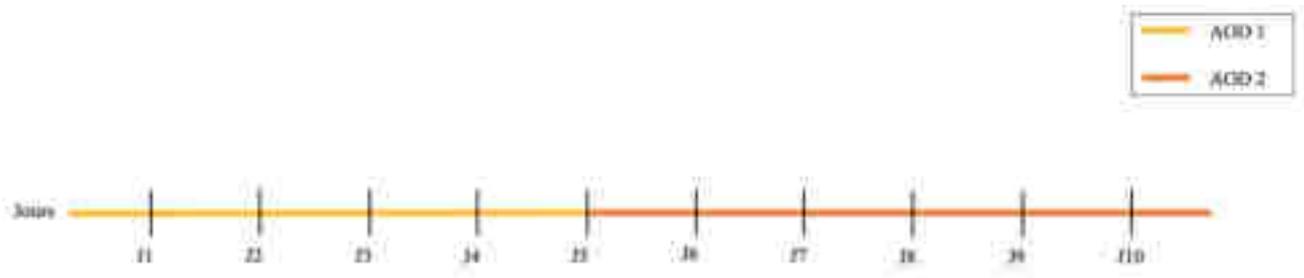


Figure 44 : Relais d'un AOD vers un autre AOD (figure personnelle réalisée d'après [73][116]).

f) AOD relayé par un AVK

Pour le dabigatran (figure.45), l'introduction de l'AVK est fonction de la ClCr :

- Si la ClCr ≥ 50 mL/min, l'AVK est commencé trois jours avant de stopper le dabigatran.
- Si $30 \leq \text{ClCr} < 50$ mL/min, l'AVK est démarré deux jours avant l'interruption de l'AOD.

De plus, l'INR ne peut être contrôlé que deux jours après la dernière prise du dabigatran sous peine d'être majoré par ce dernier [73] [116].

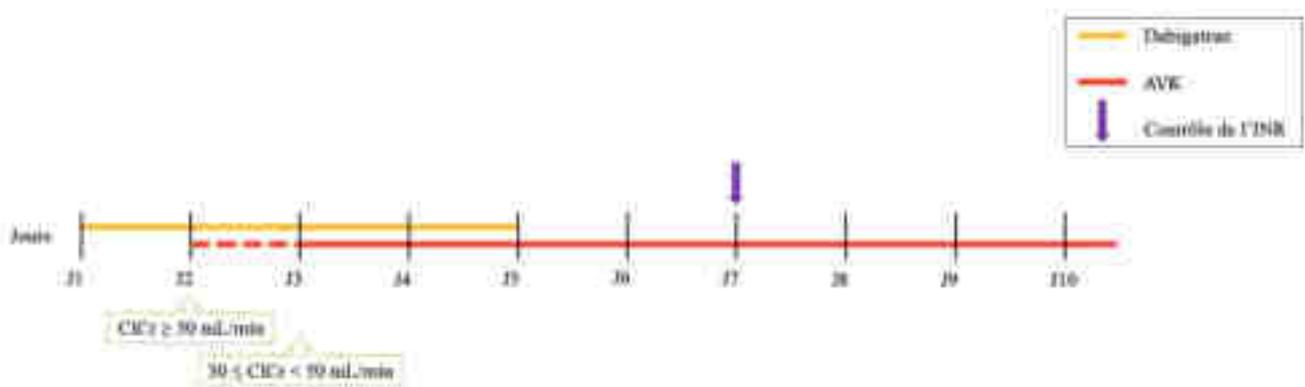


Figure 45 : Relais du dabigatran vers un AVK (figure personnelle réalisée d'après [73][116]).

Pour le rivaroxaban et l'apixaban (figure.46), l'AVK doit être introduit aux posologies standards au moins deux jours avant l'arrêt de l'AOD. À l'arrêt de l'AOD, l'INR doit être contrôlé et la posologie de l'AVK adaptée au besoin. Cette mesure est réalisée avant la prochaine prise de l'AOD afin de

déséquilibrer le moins possible cette dernière. La co-administration est à maintenir jusqu'à ce que l'INR soit supérieur ou égal à 2,0 [73] [116].

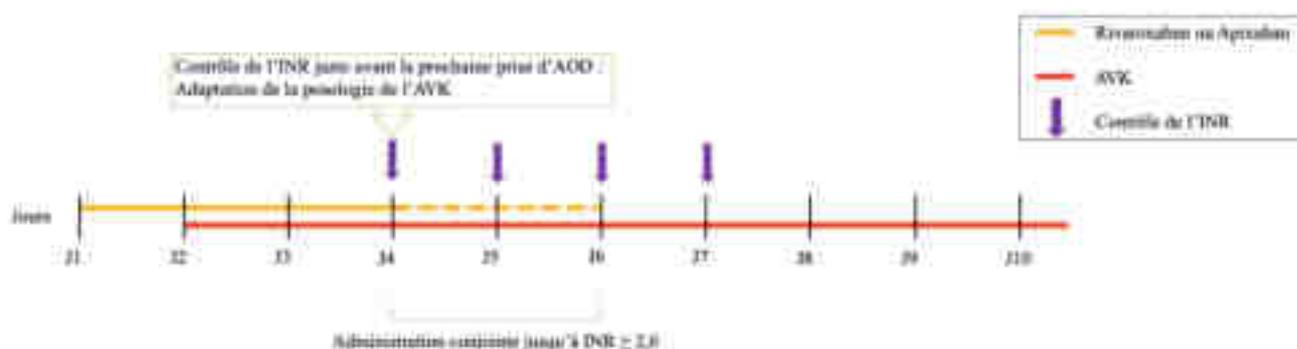


Figure 46 : Relais du rivaroxaban ou de l'apixaban vers un AVK (figure personnelle réalisée d'après [73][116]).

g) AOD relayé par un anticoagulant par voie parentérale

Dans ce cas clinique, il n'y a pas de chevauchement entre les anticoagulants. La première injection de l'anticoagulant par voie parentérale se fera à l'heure de la prise initiale de l'AOD. Il est nécessaire d'attendre l'élimination complète de l'AOD (rivaroxaban ou apixaban) pour effectuer un contrôle de l'activité anti-Xa (HNF ou HBPM) au risque d'interférences analytiques [73] [116].



Figure 47 : Relais d'un AOD vers un anticoagulant parentéral (figure personnelle réalisée d'après [73][116]).

4. Les traitements thrombolytiques

La reperfusion vasculaire par des traitements thrombolytiques (altéplase, streptokinase et urokinase) n'est utilisée que dans de rares situations d'urgence, telles qu'une EP à haut risque (associée à un état de choc) et en l'absence de contre-indication absolue [1] [4]. L'embolectomie chirurgicale ou

la reperfusion percutanée sont quant à elles indiquées chez les patients atteints d'une EP à haut risque ayant une contre-indication aux thrombolytiques ou après échec de ces derniers [4].

B. Traitements non médicamenteux

1. La compression veineuse

Tout d'abord, il est important de distinguer le terme de compression à celui de contention. La compression, désigne les dispositifs à textiles élastiques. Ces derniers exercent une pression constante et dégressive (du bas vers le haut) sur le segment du membre, s'opposant ainsi à la force de pesanteur et favorisant le retour veineux. L'effet est dynamique selon l'activité musculaire. La contention est quant à elle assurée par des dispositifs inélastiques (bande inélastique, plâtre, botte de Unna) exerçant une pression variable sur le segment du membre selon l'activité musculaire. La pression est accrue lors de la contraction musculaire alors qu'elle est nulle au repos [117].

Le compression médicale veineuse est un élément indispensable dans la prise en charge de la MTEV ainsi que pour sa prévention [117] [118]. Son action permet de diminuer la stase sanguine, le calibre veineux et la congestion tissulaire, tout en assurant une contre-pression par rapport à l'hyperpression veineuse. Elle permet ainsi la résorption de l'œdème et le soulagement de la douleur [1]. Ainsi, en fonction de l'intensité de compression exercée par le dispositif (en mmHg) une indication clinique est associée [117]. En France, les dispositifs de compression sont répartis en quatre classes [119] [120] :

- Classe I - pression de 10 à 15 mmHg
- Classe II - pression de 15,1 à 20 mmHg
- Classe III – pression de 20,1 à 36 mmHg
- Classe IV – pression supérieure à 36 mmHg

De ce fait, dans le cas d'une TVP proximale symptomatique (associée ou non à une EP), le port d'une compression veineuse de classe III au minimum (au moins 20 mmHg) est recommandé pendant une durée de 6 mois. Le port d'une telle compression est également recommandé à la phase aiguë d'une TVP distale symptomatique, afin de soulager l'œdème et les symptômes [4]. L'efficacité clinique de la compression veineuse doit être réévaluée devant tout renouvellement ou arrêt de cette dernière. Ainsi, si une inefficacité est constatée, il est recommandé d'une part de chercher la présence d'éléments aggravants sous-jacents (reflux ou syndrome obstructif), ainsi que de vérifier l'adhérence du patient. D'autre part, la force de compression peut être augmentée. Dans le cas d'une TVP proximale, elle peut

être arrêtée après les 6 mois post-thrombose en l'absence de syndrome post-thrombotique évalué par l'échelle de Villalta présentée en annexe.7 [4] [121].

Des contre-indications sont également à prendre en compte lors de la prescription médicale et de la délivrance en officine d'une compression veineuse [122]. Ces contre-indications peuvent être formelles ou relatives [117] [118] [120].

- Les contre-indications formelles ne doivent pas être transgressées. Elles concernent :
 - La phlébite bleue
 - La thrombose septique (infection d'une veine superficielle souvent après cathétérisme)
 - La microangiopathie diabétique évoluée (pour les dispositifs exerçant une pression supérieure à 30 mmHg)
 - L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) possédant un indice de pression systolique (IPS) inférieur à 0,6
 - L'insuffisance cardiaque non traitée

- Les contre-indications relatives font quant à elles l'objet d'une réévaluation selon le rapport bénéfices/risques pour le patient. Elles comprennent :
 - La neuropathie périphérique évoluée
 - La dermatose suintante ou eczématisée
 - L'intolérance au dispositif
 - L'AOMI avec un IPS compris entre 0,6 et 0,9

2. Les filtres caves

Les filtres caves sont des dispositifs médicaux métalliques placés majoritairement par voie fémorale (jugulaire ou sous-clavière) dans la veine cave inférieure (en-dessous des veines rénales). De ce fait, ils permettent de bloquer la migration du thrombus vers les artères pulmonaires et donc de prévenir du risque d'EP [123] [124]. En Europe, la fréquence d'utilisation de ces filtres est de 2% en 2014 [123]. Trois types de filtres caves existent sur le marché [123] [125] : les filtres optionnels (majoritairement utilisés, ils peuvent être utilisés de façon temporaire ou permanente), les filtres permanents et les filtres temporaires (les moins utilisés). Lors d'une utilisation temporaire, le retrait doit être programmé dès que l'anticoagulation curative a pu être mise en place en l'absence de complication [4]. Cette alternative thérapeutique est recommandée chez les patients ayant une TVP proximale diagnostiquée dans le mois précédent avec ou sans EP et une contre-indication formelle à une anticoagulation curative. Chez les patients atteints d'une TVP et/ou d'une EP pouvant suivre une

anticoagulation curative, l'association n'est pas recommandée. La pose peut également avoir lieu dans le cas d'une récurrence d'EP pendant une anticoagulation optimale [4].

De rares complications sont notables tout au long du protocole : lors de la pose, des hématomes au point de ponction ou un échec de déploiement peuvent survenir. Après la pose, une thrombose du filtre ou l'adhérence à la paroi veineuse (perforation possible, le plus souvent asymptomatique) sont également possibles [123] [124].

III. Recommandations de bonne pratique : traitement

La publication des dernières recommandations de bonne pratique (2021) indique la démarche à suivre (choix du lieu, du traitement et de sa durée) pour la bonne prise en charge du patient adulte sujet à la MVTE. Dans cette partie, seules la TVPPMI et l'EP seront abordées. La connaissance de ces recommandations par les professionnels de santé est indispensable à la bonne conduite de ces dernières. De ce fait, le pharmacien d'officine possède un rôle majeur dans cette prise en charge, au travers de sa pratique courante et de ses nouvelles missions.

A. Les recommandations de bonne pratique : théorie actuellement en vigueur

Dans cette partie sont indiquées les recommandations en vigueur pour la bonne prise en charge des TVPPMI et de l'EP. Tout d'abord, chez le patient adulte sans comorbidités ou situations cliniques spécifiques. Puis chez le patient adulte présentant une situation clinique particulière. Le choix de ces situations se base sur celles qui sont le plus rencontrées, à savoir : les patients atteints d'un cancer actif, les patients présentant une IR et les femmes enceintes (*grossesse, péri-partum, accouchement et post-partum*).

1. Population adulte sans comorbidités ou situations cliniques spécifiques

Dans cette partie sont relatés le choix du lieu, du traitement anticoagulant ainsi que sa durée pour un patient adulte sans comorbidités ou spécificités lors d'une TVPPMI et de l'EP.

a) Options du lieu de la prise en charge

i. La thrombose veineuse profonde proximale des membres inférieurs

Tout d'abord, dans le cas d'une suspicion de TVP, le diagnostic est préférentiellement réalisé en ambulatoire. De plus, lorsque cette dernière est actée, plusieurs paramètres doivent être pris en compte afin de déterminer au mieux le parcours du patient (tableau. 3) [4]. En France, plus de 75% des TVP sont traitées en ambulatoire [1].

Tableau 4 : Évaluation du parcours de soins pour une TVPPMI (figure personnelle réalisée d'après [4][58]).

	Ambulatoire	Hospitalisation
Comorbidités ou signes d'EP ou contre-indications nécessitant une hospitalisation	Absent	Présent
Contexte médical et circonstances de survenue de la TVP		IR sévère ; hémorragie ou risque hémorragique important ; syndrome obstructif sévère ou TVP bilatérale ou TVP ilio cave ; MTE sous traitement anticoagulant ; suspicion d'EP ou de TIH
Contexte psychosocial	Entourage présent, accès à un téléphone et à un hôpital ; consultation à domicile possible ; bonnes conditions de vie	Entourage absent, difficulté d'accès au téléphone ou à un hôpital ; consultation à domicile impossible ; mauvaises conditions de vie
Choix du patient	Adhésion	Lieux d'accueil possibles

ii. L'embolie pulmonaire

Lors d'une suspicion d'EP, la prise en charge du diagnostic de cette dernière doit être préférentiellement réalisée dans un établissement équipé avec au minimum un angioscanner. Lorsque cette dernière est confirmée, comme pour une TVPPMI, il est important d'évaluer certains critères (évolution possible de l'EP, comorbidités présentes, contexte médico-social, souhait du patient, conditions et structures d'accueil disponibles) afin de proposer le parcours de soins le plus adapté aux besoins du patient (tableau. 4) [4].

Tableau 5 : Évaluation du parcours de soins pour une EP (figure personnelle réalisée d'après [1][4]).

	Hospitalisation	Ambulatoire
EP non grave	Évaluation de l'éligibilité à la prise en charge en ambulatoire : urgences et/ou hospitalisations < 48h	Établissement proposant une filière spécifique avec implication du médecin traitant/infirmiers

EP de gravité intermédiaire élevée (dilatation du ventricule droit et augmentation d'un biomarqueur cardiaque)	Services spécialisés offrant une surveillance rapprochée (évaluation de la stabilité clinique et hémodynamique au cours des 48-72 premières heures)	
EP à haut risque de mortalité (état de choc et/ou hypertension persistante)	Soins intensifs ou réanimation	

Par la suite, une consultation aux premier, deuxième et sixième mois après l'épisode d'EP est indiquée afin de suivre l'évolution de cette dernière et de réadapter le traitement au besoin [4].

b) Options de durée et de traitement anticoagulant

Le choix du traitement anticoagulant ainsi que sa durée reposent sur divers paramètres, tels que : le type d'évènement MTEV, le risque hémorragique, la présence de contre-indications, le risque de récurrence à l'arrêt de ce dernier, l'adhésion du patient etc. Lors d'une découverte fortuite de TVPPMI ou d'EP asymptomatique, le prise en charge sera la même que pour un évènement symptomatique [58].

i. Le choix de l'anticoagulation

Premièrement, dans le cas d'une **TVPPMI** ou d'une **EP avec un risque faible** ou avec un **risque intermédiaire-faible**, en l'absence de risque hémorragique élevé ou de contre-indication, une anticoagulation à dose curative doit être instaurée. Cette dernière est mise en place rapidement dès lors que la probabilité clinique est soit élevée, soit intermédiaire (attente des résultats supérieure à 4 heures) ou faible (attente supérieure à 24 heures) [4] [58] [126].

Selon le terrain du patient, diverses classes d'anticoagulants peuvent être instaurées, à savoir ; les HBPM, le fondaparinux, les AOD (rivaroxaban ou apixaban) ou les HNF. Deux schémas thérapeutiques sont alors recommandés, soit un traitement par AOD, soit un traitement par un anticoagulant parentéral relayé par un AVK [4] :

- Traitement par un AOD : en l'absence de contre-indications (instabilité hémodynamique, IR sévère (DFG < 30 mL/min pour le rivaroxaban et DFG < 25 mL/min pour l'apixaban) etc.), un traitement par rivaroxaban ou apixaban est recommandé. Ce dernier ne nécessite pas d'adaptation de posologie et ne requiert aucun traitement antérieur par une anticoagulation parentérale.
- Traitement par un anticoagulant parentéral et relais par un AVK : l'utilisation d'une HBPM ou du fondaparinux à dose curative sont à favoriser. L'HNF est quant à elle recommandée chez les

sujets présentant une IR sévère ou une instabilité hémodynamique (EP à haut risque) prescrite à une posologie adaptée au poids corporel et suite à un test biologique (mesure de l'activité anti-Xa). Un relais par un AVK (cf. II.3.a), la warfarine en première intention, est suggéré dès lors que le diagnostic est confirmé et en l'absence de cancer connu.

Deuxièmement, dans le cas d'une **EP à risque intermédiaire élevé**, doit être instaurée en urgence une anticoagulation par HBPM. Un relais par AOD ou AVK sera possible lorsque l'état clinique du patient sera stable [4].

Troisièmement, dans le cas d'une **EP à haut risque** (état de choc ou en cas d'instabilité hémodynamique), un traitement thrombolytique intraveineux (streptokinase, urokinase ou altéplase) est indiqué. En présence d'une contre-indication ou d'un échec à ce type de traitement, une embolectomie chirurgicale ou une reperfusion percutanée doivent être envisagées. Pour une **EP à risque intermédiaire élevé**, le traitement thrombolytique intraveineux ne doit pas être instauré en première intention [1] [4].

Quatrièmement, dans le cas d'une **TVP proximale aiguë du membre inférieur sans signes d'ischémie**, en l'absence d'amélioration par une anticoagulation curative après 15 jours, une désobstruction vasculaire peut être envisagé pour les patients avec une TVP ilio-fémorale si présence d'un œdème ou d'une obstruction importante. Le traitement anticoagulant doit également être poursuivi dans les mêmes conditions qu'avant l'acte. Dans le cas d'une **TVP proximale aiguë du membre inférieur avec des signes d'ischémie**, une revascularisation en première intention ou une thrombectomie chirurgicale peuvent être indiquées [4].

L'utilisation du filtre cave est une alternative dans de rares situations cliniques (cf. II.B.2). De plus, dès confirmation du diagnostic, une compression veineuse de classe III est recommandée pour une TVPPMI associée ou non une EP, pour au minimum six mois à deux ans. Une mobilisation précoce, lorsque la MTEV est stable, est également fortement conseillée [4] [58].

ii. La durée de l'anticoagulation

La durée de l'anticoagulation repose notamment sur le risque de récurrence à l'arrêt du traitement, mais est dans tous les cas au minimum de trois mois. Dans certaines situations le traitement peut également être prescrit pour une durée illimitée, sa bonne utilisation et son indication doivent alors être réévaluées tous les ans [1] [4] [58].

Premièrement, dans le cas d'un **premier évènement de TVPPMI ou d'EP déclenchés par un facteur de risque transitoire majeur**, une anticoagulation de trois mois ou de six mois maximum est suggérée [1] [4] [58] [126].

Deuxièmement, pour un premier évènement de **TVPPMI ou d'EP non induits par un facteur de risque transitoire majeur et en l'absence d'un facteur de risque persistant majeur** (MTEV idiopathique), une anticoagulation de six mois est alors recommandée si : le risque hémorragique est important, il existe l'association avec un facteur de risque mineur transitoire, il s'agit d'une femme de moins de cinquante ans ou que son score HERDOO2 est négatif (cf. annexe 11) [1] [4] [58] [126]. Cependant, si le patient présente une EP à haut risque ou une thrombophilie biologique majeure, la durée du traitement sera alors illimitée [4] [58].

Troisièmement, dans le cas d'un **deuxième épisode ou plus de TVPPMI ou d'EP non provoquées par un facteur de risque majeur transitoire ou un facteur de risque majeur**, il est également indiqué un traitement à durée illimitée [4].

Quatrièmement, dans le cas d'une **TVPPMI ou d'une EP avec un facteur de risque persistant majeur**, le traitement doit être suivi au minimum six mois et être poursuivi jusqu'à élimination du facteur de risque ou la présence d'un traitement spécifique [1] [4] [58] [126].

De manière générale, lorsqu'un traitement anticoagulant de durée fixe est mis en place, chez un patient présentant un grand risque de récurrence, seules des doses complètes d'anticoagulants sont indiquées (AOD ou AVK). Chez les autres patients, en fonction des situations, les AOD peuvent également être utilisés à demi-dose [1].

2. Populations adultes avec une situation clinique particulière

Par le terme de « populations particulières » sont ici définies des patients adultes présentant une spécificité clinique par rapport à la population adulte sans comorbidité. Concernant les personnes âgées, aucune adaptation de posologie n'est nécessaire, la prise en charge est la même que dans la population générale [1] [4].

a) Patient présentant un cancer actif

Kearon et al. [128] définissent un cancer comme actif dès lors qu'un patient suit un traitement contre un cancer ou en l'absence de preuves que le traitement a un effet curatif (défaut d'évolution ou

récidive) ou lorsque le patient n'a pas suivi de traitement à visée curative (chimiothérapies palliatives) [4] [58] [127] [128]. Un cancer est considéré comme inactif lorsque la maladie tumorale n'est plus détectable et en l'absence de traitement anticancéreux, hormonothérapie incluse, depuis plus de six mois [4] [127].

Dans le cas d'une TVPPMI ou d'une EP, une anticoagulation par une HBPM (daltéparine ou tinzaparine) est recommandée pendant six mois (trois mois au minimum [1]), sans relais par un AVK [1] [4] [58] [127]. Il en va de même en présence d'une IR sévère, du fait de la moindre efficacité des AVK dans ce contexte [127]. En présence d'une contre-indication à ces molécules, la prise en charge repose alors sur une anticoagulation par un AOD (rivaroxaban et edoxaban) lorsque le risque hémorragique est faible et en l'absence d'un cancer digestif ou uro-génital [4]. (En première intention est suggéré l'apixaban, en alternative l'edoxaban (non disponible en France), puis le rivaroxaban [127]).

À la suite des six mois d'anticoagulation, deux situations se présentent. Soit, le cancer est évalué comme inactif et le patient n'a pas présenté pas de récurrence thromboembolique au cours des six mois : l'anticoagulation est alors stoppée. Soit, le cancer est toujours actif ou le patient a présenté une récurrence thromboembolique : l'anticoagulation est alors poursuivie. Dans ce cas, il est recommandé de réévaluer le traitement tous les six mois. En effet, l'évolution du cancer (son activité, sa localisation, le traitement oncologique en cours et le risque de rechute en cas de rémission), de la MTEV (le traitement anticoagulant en cours, sa tolérance et la présence ou non d'une récurrence thromboembolique veineuse au long des mois écoulés) et l'avis du patient sont à prendre en compte. Ainsi, il est recommandé pour un patient traité par une HBPM de poursuivre son traitement, si ce dernier montre une efficacité, est bien toléré et accepté par le patient. Il en va de même pour un patient préalablement traité par un AOD. Cependant, si l'une de ces trois conditions (acceptation, tolérance ou efficacité) n'est pas remplie ou que le traitement antitumoral ne comporte pas de chimiothérapie, il est suggéré de remplacer l'HBPM par un anticoagulant oral (de préférence un AOD) [4] [127].

Dans le cas d'un cancer actif, le risque de récurrences thromboemboliques veineuses n'est pas négligeable et représente un risque accru de mortalité (évalué à 27% à trois mois). Aucune étude clinique ou essai thérapeutique ne se penche sur le traitement de ces récurrences, seules quelques études cohortes rétrospectives ont permis d'établir les recommandations actuellement en vigueur [127]. Ainsi, l'évènement doit être évalué (examen d'imagerie) selon plusieurs paramètres tels que : son type, sa gravité, le risque hémorragique engendré, le traitement utilisé jusqu'à l'incident (molécule et posologie), l'adhérence du patient, ainsi que l'évolution du cancer.

Pour une récurrence sous AVK ou AOD, le traitement de substitution reposera sur une HBPM à dose curative. Si cette dernière a eu lieu sous HBPM, il est recommandé de rétablir une dose curative si tel n'était pas le cas ou d'augmenter de 25% la dose si la dose curative était en cours. La pose d'un filtre cave n'est autorisée qu'en cas d'EP et/ou de risque hémorragique élevé et d'une impossibilité d'augmenter la dose d'HBPM [4] [127].

Pour rappel, la présence de cathéters veineux centraux est également un risque de récurrence chez ces patients (incidence 3 à 5%). Aucun essai thérapeutique n'a évalué le traitement à suivre lors de ce type d'évènements. Cependant des études de cohorte prospectives ont permis la suggestion de recommandations. Ces dernières montrent de faibles taux de récurrence lors d'un traitement par HBPM, AVK ou AOD conduit au minimum pendant trois mois, en présence ou non du cathéter. De plus, elles indiquent la poursuite du traitement après les trois premiers mois si le cancer est toujours actif et le cathéter présent [127].

De plus, les schémas thérapeutiques utilisant une HBPM peuvent induire un risque de TIH notamment dans le contexte d'oncologie. Le dosage des plaquettes est alors indispensable pour la bonne adaptation du traitement [127].

b) Insuffisants rénaux

L'évaluation de la fonction rénale par l'estimation de la ClCr (formule de Cockcroft et Gault), doit être effectuée avant la mise en place de tout traitement anticoagulant. En effet, en présence d'une IR sévère, plusieurs molécules sont contre-indiquées. De ce fait, il est recommandé de prescrire une HNF relayée par un AVK (warfarine) ; ou la tinzaparine pour un DGF ≥ 20 mL/min [4]; ou l'énoxaparine pour un DFG compris entre 15 et 30 mL/min [58].

c) Grossesse, *péri-partum*, accouchement et *post-partum*

Les HBPM sont les anticoagulants recommandés au cours de la **grossesse** [1] [4], le dosage est établi selon le poids corporel de la patiente au début de la grossesse ou à la survenue de l'évènement thromboembolique veineux, puis il restera fixe tout au long de la grossesse. Le traitement anticoagulant est poursuivi les six premières semaines après l'accouchement et pour une durée totale d'un minimum de trois mois [1] [4].

En *péri-partum* et à l'**accouchement**, si l'évènement est survenu moins de quinze jours avant l'accouchement et que le risque de récurrence n'est pas évalué très fort, l'HBPM peut être stoppée 24

heures (6 heures avant pour une HNF) avant le déclenchement ou la césarienne, permettant l'anesthésie périmédullaire [1] [4].

En *post-partum*, un traitement par HBPM est suggéré avec un relais par un AOD ou un AVK (warfarine) en cas d'allaitement [1] [4]. Ce relais s'effectue entre le deuxième et le cinquième jour après l'accouchement en raison des risques de complications hémorragiques (vaginale ou suite de césarienne) importants. La durée de l'anticoagulation est de trois mois minimum [4].

De plus, en cas d'EP à haut risque lors de la **grossesse** ou en *post-partum*, le protocole thérapeutique est le même que pour la population générale (altéplase si thrombolyse). De même la pose d'un filtre cave est uniquement indiquée en cas de contre-indication absolue à tous les anticoagulants [4].

Le port de bas de compression est également préconisé au cours de toute la période de prise en charge [1] [126].

B. Pratique courante

Les connaissances et la compréhension des patients sur leurs pathologies et leurs traitements sont des éléments indispensables à leur bonne prise en charge. De même, la connaissance des professionnels de santé sur les recommandations de bonne pratique en vigueur est obligatoire pour délivrer aux patients la meilleure prise en charge.

1. Revue de la littérature

En France, les connaissances des professionnels de santé au sujet des recommandations de bonne pratique sur la prise en charge de la MVTE ont été peu évaluées. Le peu d'études ont été publiées avant la parution des nouvelles recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la MVTE (publiées en 2021) ; les recommandations alors en vigueur dataient de 2009. L'année 2009 a également vu l'annonce de la loi hôpital, patients, santé et territoires (HPST), « un texte fondateur de la pharmacie clinique à l'officine » [129], précisant le rôle majeur du pharmacien d'officine dans le parcours de soin [130] [131].

Dans la région Île-de-France, deux études portant sur les connaissances des professionnels de santé sur la prise en charge de la MTEV chez un patient cancéreux ont été menées.

La première est une enquête descriptive (voie électronique) réalisée en 2014 qui a permis d'interroger 142 pharmaciens d'officine (âge moyen 51 ans) sur leurs connaissances, leur organisation et leurs pratiques exercées à ce sujet. Tout d'abord, concernant le niveau des connaissances des pharmaciens sur le traitement préconisé, des améliorations doivent être envisagées. En effet, un peu plus

de la moitié (51,18%) ont indiqué la bonne classe thérapeutique (HBPM) mais moins d'un tiers (26%) ont donné la bonne durée de traitement recommandé. Il a également été souligné des difficultés sur l'accompagnement de ces patients face aux effets secondaires (dont la MVTE) et aux conséquences psychologiques de la pathologie cancéreuse. Les accompagnements pharmaceutiques des patients sous AOD ou AVK (2013) étaient déjà réalisés dans de nombreuses officines (70,92%). De plus, un tiers (26,43%) de ces officines avaient un pharmacien formé à l'éducation thérapeutique du patient (ETP) [59]. L'accompagnement pharmaceutique des patients sous anticancéreux par voie orale, n'était pas encore en place lors de cette enquête (2020) [132]. Cette étude révèle également un manque de communication entre la ville et l'hôpital, évaluant la manière dont l'annonce du diagnostic de cancer est faite au pharmacien d'officine (principalement par le patient ou son entourage (47%) ou par déduction à partir des ordonnances (35%)) [59]. Bien que les pharmacies d'officine montrent un réel investissement dans le développement d'actions de pharmacie clinique à l'officine, la demande d'outils pratiques (pharmacien et patient), d'informations et de formations est forte par les pharmaciens d'officine. L'étude indique également que ses résultats sont comparables à une seconde étude menée en milieu rural (région Champagne-Ardenne) en 2013 [59].

La deuxième est une enquête prospective (questionnaires à dix items, voie électronique) réalisée entre septembre 2020 et janvier 2021, qui a permis d'interroger 499 professionnels de santé (203 infirmiers, 237 médecins et 57 pharmaciens) en milieu libéral (65,6%) sur leurs pratiques professionnelles et de déterminer leur besoins vis-à-vis de ce sujet [133]. Bien que la classe thérapeutique utilisée en première intention (HBPM) ait été également citée par plus des deux tiers (78,6%) des professionnels de santé, les autres modalités de prise en charge n'étaient pas maîtrisées (notamment au sujet de la surveillance clinique). Il est ressorti que plus de la moitié (57,9%) des professionnels de santé n'ont pas connaissance des recommandations [133]. De plus, les informations relatives aux avantages et inconvénients du traitement n'ont été délivrées que dans un peu plus d'un tiers (36,6%) des cas [133]. Les formations en e-learning (77%), les plaquettes d'informations (71,1%) ou encore d'élaboration de programme d'ETP (67,7%), sont également fortement demandées par les professionnels de santé [133].

Ainsi, bien que ces études aient été réalisées avec sept années d'écart, la méconnaissance vis-à-vis des bonnes pratiques ainsi que la demande de formation et d'information de la part des professionnels de santé restent importantes. Ces facteurs étant indispensable à la bonne prise en charge et à la continuité des soins pour ces patients.

Concernant les informations délivrées aux patients, une enquête téléphonique auprès de 103 patients français (49% de femmes, âge moyen 57,5 ans) issus de l'essai thérapeutique CACTUS (*Compression versus Anticoagulant treatment and compression in symptomatic Calf Thrombosis*

diagnosed by UltraSound) incluant des patients avec une TVPMI distale, a été réalisée entre octobre 2015 et juin 2016 (étude ancillaire). Cette dernière a été menée dans le but d'évaluer le point de vue des patients sur l'implication et le rôle du médecin traitant et du médecin vasculaire quant aux informations délivrées et à la compréhension de ces dernières [134]. Bien que presque tous les patients (92%) se déclarent être satisfaits des informations reçues (jugées comme nécessaires dans 96,1% des cas) et que 85,4% d'entre eux indiquent ne pas avoir eu besoin de chercher d'autres sources d'informations, il est important de souligner que dans 81,6% des cas aucun des médecins n'a abordé le sujet des complications à long terme des TVP, du traitement anticoagulant préventif ou des précautions à suivre au sujet du traitement anticoagulant [134]. Ces données rejoignent celles discutées ci-dessus recueillies auprès des professionnels de santé en Île-de-France [133]. Malgré les biais de cette étude (patients interrogés six ans après la prise en charge de leur TVP et la place du médecin traitant intervenant souvent après la prise en charge du médecin vasculaire) la conclusion de cette dernière rappelle également le besoin d'une meilleure formation des professionnels de santé au sujet de l'information thérapeutique à délivrer au patient [134]. Elle indique également que l'éducation thérapeutique faite par les pharmaciens concernant l'information relative aux anticoagulants n'a pas pu être mesurée dans cette enquête [134], soulignant l'importance de ce dernier dans la bonne prise en charge des patients atteints de MVTE.

De plus, comme indiqué dans la première étude, les pharmacies d'officines comprennent souvent un pharmacien formé à l'ETP. En 2022, 314 programmes ETP étaient actifs dans la région Grand Est, principalement sur les thèmes du diabète, de l'obésité et/ou des maladies cardiovasculaires (hors AVC) [135]. Actuellement, dans la région Grand Est, seul un programme d'ETP relatif aux traitements utilisés dans la MVTE (anticoagulants) est en cours à Romilly-sur-Seine dans l'Aube, sous le nom d'« Éducation thérapeutique à destination des patients bénéficiant d'un traitement anticoagulant » (groupement hospitalier Aube-Marne de Romilly sur Seine (GHAM)). En Alsace, aucun programme d'ETP portant sur une thématique relative à la MVTE n'est en cours [136]. De nombreux programmes portaient sur les AVK (exemples programmes : « Educ'AVK » (2004) [137] ou « Bien vivre avec son traitement anticoagulant par AVK » (2016) [138]) cependant ces derniers étant de moins en moins prescrits, la mise en place de programmes abordant ce sujet diminue.

2. Observation et rôle du pharmacien d'officine

Le pharmacien d'officine occupe un rôle essentiel au cœur du système de santé. La MVTE fait partie des pathologies courantes rencontrées à l'officine, que ce soit lors de sa découverte, de son traitement ou de sa prévention.

a) Analyse de cas cliniques rencontrés en officine

Dans cette partie seront présentés quatre cas cliniques observés en officine entre octobre 2023 et octobre 2024. La pharmacie considérée se situe dans un quartier résidentiel et accueille principalement une population de patients âgés. Ces cas cliniques mettront en avant certaines prescriptions relatives à la MVTE pouvant être rencontrées lors de la pratique officinale. Le/les traitement(s) chronique(s) des patients sont évoqués pour chaque patient dans la présentation de chaque cas clinique. Les molécules relatives à ces traitements ne seront pas répétées sur chaque ordonnance présentée, seules celles relatives à la prise en charge de leur MVTE seront évoquées.

i. Cas clinique numéro 1

Madame R. 78 ans, 158 cm, avec un DFG non connu, s'est présentée à l'officine à la sortie de son hospitalisation pour une EP à la suite d'une opération de l'épaule.

Son traitement chronique comprend, pour :

- L'hypertension artérielle : irbésartan 150 mg + hydrochlorothiazide 12,5 mg (Coaprovel®) - 1 comprimé le matin,
- Les insomnies : zopiclone 7,5 mg (Imovane®) - 1 comprimé le soir au couché. Augmentation de la posologie à 1,5 comprimé le 11 mars 2024 (Hors AMM).

Les facteurs de risques de Mme. R. sont principalement : l'hypertension, l'insomnie et les suites d'une chirurgie de l'épaule.

Lors de sa sortie d'hospitalisation (13 octobre 2023), deux ordonnances émanant du service de cardiologie lui avaient été remises :

- La première ordonnance comprenait (pour 3 mois) :
 - Apixaban 5 mg (Eliquis®) - 2 comprimés le matin et 2 comprimés le soir, pendant 3 jours : jusqu'au 15 octobre 2023 inclus puis ...
 - Apixaban 5 mg (Eliquis®) - 1 comprimé le matin et 1 comprimé le soir, pendant 28 jours : à partir du 16 octobre 2023.
- La deuxième ordonnance comprenait :
 - 2 bons pour l'achat de bas de contention, classe II.

D'autres ordonnances complétaient cette prise en charge :

- L'ordonnance du 2 décembre 2023 émanant d'un premier médecin généraliste (Alsace) :
 - Apixaban 5 mg (Eliquis®) - 1 comprimé le matin et 1 comprimé le soir, pendant 1 mois.
 - Bon pour 2 paires de mi-bas de contention, classe II.

- L'ordonnance du 11 mars 2024 émanant d'un second médecin généraliste (hors Alsace) :
 - Apixaban 5 mg (Eliquis[®]) - 1 comprimé le matin et 1 comprimé le soir, pendant 1 mois à renouveler 1 fois.
 - Bon pour 2 paires de mi-bas de contention, classe II.

- L'ordonnance du 25 avril 2024 émanant du premier médecin généraliste (Alsace) :
 - Apixaban 2,5 mg (Eliquis[®]) - 1 comprimé le matin et 1 comprimé le soir, pendant 5 mois.

- L'ordonnance du 18 juillet 2024 émanant du second médecin généraliste (hors Alsace) :
 - Apixaban 2,5 mg (Eliquis[®]) - 1 comprimé le matin et 1 comprimé le soir, pendant 3 mois.

L'anticoagulation pour le traitement de l'EP qui a été mise en place pour Mme. R suit le protocole suivant : 10 mg d'apixaban matin et soir pendant les sept premiers jours (protocole commencé probablement à l'hôpital), puis 5 mg d'apixaban matin et soir pendant six mois (octobre 2023 à avril 2024). Puis 2,5 mg d'apixaban matin et soir pour la prévention de récurrence de la MVTE. Cette prescription est conforme aux RCP de l'anticoagulant et aux recommandations de bonne pratique [4] [91].

Il est à souligner que la patiente ne présentait pas de discontinuité dans sa prise en charge malgré l'intervention de plusieurs professionnels de santé. Cependant, aucune ordonnance parmi celles citées précédemment ne comprend la prescription de bas de compression de classe III, pourtant indiquée par les bonnes pratiques de prise en charge [4].

ii. Cas clinique numéro 2

Monsieur. M. 81 ans, 176 cm, avec un DFG non connu, s'est présenté à l'officine à la sortie de son hospitalisation pour une TVPMI de la jambe gauche et une EP. Il indique avoir senti un gonflement de son mollet et avoir été essoufflé, ce qui l'a conduit à aller consulter son médecin traitant qui l'a hospitalisé. Son traitement chronique comprend, pour :

- L'hypertension artérielle : candésartan cilexetil 4 mg (Atacand[®]) - 1 comprimé le matin ; vérapamil chlorhydrate 240 mg LP (Isoptine[®]) - 1 gélule le matin.
- L'hypercholestérolémie : atorvastatine 10 mg (Tahor[®]) - 1 comprimé le soir.
- L'hyperuricémie : Allopurinol 100 mg (Zyloric[®]) - 1 gélule le soir.
- L'hypertrophie bénigne de la prostate : serenoa repens fruit extrait 160 mg (Permixon[®]) - 1 gélule le matin et 1 gélule le soir ; silodosine 8 mg - 1 gélule le soir.

Il présente également une pathologie (croissance d'une tumeur) nécessitant le curetage de la vessie, solution préférée à la mise en place d'une chimiothérapie. Le 1^{er} curetage a été réalisé au début de l'année 2024, un autre a eu lieu environ deux mois avant l'évènement de thrombose.

Les facteurs de risques de M. M. sont principalement : la présence d'une tumeur au niveau de sa vessie nécessitant plusieurs interventions chirurgicales, l'hypercholestérolémie et l'hypertension.

M. M indique que dès son arrivée à l'hôpital une prise de sang (dosage des D-dimères), une échographie doppler de la jambe et un scanner thoracique ont été réalisés. Il dit également avoir eu un cathéter veineux lors de son hospitalisation, mais il ne sait pas quel traitement lui a été administré.

Lors de sa sortie d'hospitalisation le 5 octobre 2024 (après six jours), deux ordonnances émanant du service de cardiologie lui avaient été remises :

- La première ordonnance comprenait (pour 4 mois) :
 - Apixaban 5 mg (Eliquis[®]) - 2 comprimés le matin et 2 comprimés le soir, pendant 4 jours, puis ...
 - Apixaban 5 mg (Eliquis[®]) - 1 comprimé le matin et 1 comprimé le soir, pendant 28 jours.
- La deuxième ordonnance comprenait :
 - Bas de contention, deux paires jusqu'à la hanche, force 2.

D'autres ordonnances complètent cette prise en charge :

- L'ordonnance du 8 octobre 2024 émanant du médecin généraliste :
 - Apixaban 5 mg (Eliquis[®]) - 1 comprimé le matin et 1 comprimé le soir, pendant 4 semaines, à renouveler 2 fois.
- L'ordonnance du 18 octobre 2024 émanant d'un service de médecine vasculaire:
 - Bon pour deux paires de chaussettes de compression veineuse de classe 2, à renouveler 3 fois.

La prise en charge de l'EP de M. M. suit le même schéma thérapeutique que celui prescrit à Mme. R. en sortie d'hospitalisation (le même service hospitalier a été fréquenté à un an d'intervalle), à savoir : une anticoagulation conforme aux RCP [91] et aux recommandations, mais l'absence de prescription de bas de compression de classe III [4]. Le patient a indiqué avoir reçu des informations relatives à l'anticoagulant, notamment sur le risque de saignement plus important. Il a également été constaté, lors de sa venue à l'officine (jour de sortie d'hospitalisation), qu'il ne portait pas les bandes de compression (posées par des infirmières) de façon conforme aux RCP. En effet, ces dernières

comprenaient de nombreux plis, étaient lâches (pansements décollés) ; un des talon était également non couvert [139].

iii. Cas clinique numéro 3

Madame. S, 45 ans, avec un DFG non connu, s'est présentée à l'officine après une consultation aux urgences à la suite de douleurs au mollet.

Son traitement chronique comprend :

- Une pilule oestroprogestative de 2^{ème} génération : lévonorgestrel + éthinylestradiol (Adepal[®]).
- Des anti-inflammatoires : kétoprofène 100mg (Profenid[®]) et acide niflumique 2,5% gel (Niflugel[®]).
- Des antidouleurs : caféine 30 mg + opium poudre 10 mg + paracétamol 300 mg (Lamaline[®]) et paracétamol 323 mg + tramadol chlorhydrate 37,5 mg (Ixxprim[®]).

Les facteurs de risques de Mme. S. sont principalement : la contraception oestroprogestative.

Mme. S. indique qu'aucune prise de sang (dosage des D-dimères) n'a été réalisée, ni même une échographie doppler.

Lors de sa sortie des urgences (le 6 juin 2024) après plusieurs heures d'attentes, deux ordonnances lui avaient été remises :

- La première ordonnance comprenait : un examen d'échographie doppler.
- La deuxième ordonnance comprenait :
 - Apixaban 5 mg (Eliquis[®]) - 1 comprimé le matin et 1 comprimé le soir, pendant 3 mois
 - Néfopam (Acupan[®]) - 1 ampoule le matin, 1 ampoule le midi et 1 ampoule le soir, 6 heures d'intervalle, pendant 5 jours.
 - Paracétamol 1g - 1 comprimé le matin, 1 comprimé le midi et 1 comprimé le soir, 6 heures d'intervalle, pendant 10 jours.

Dans l'historique de la patiente, aucune ordonnance de renouvellement relative à la prise en charge de la MVTE n'était présente. Seules des ordonnances comprenant des anti-inflammatoires, des anti-douleurs et la pilule y sont présentes. Il peut être supposé, soit que la patiente a arrêté le traitement anticoagulant à la suite d'examens complémentaires, soit qu'elle est allée le chercher dans une autre pharmacie.

La prise en charge de Mme. S ne suit pas les recommandations de bonne pratique. En effet, aucun examen n'a été réalisé chez cette patiente. De plus, la posologie de l'anticoagulant n'est pas conforme

aux RCP [91] et aucun bas de compression n'a été prescrit [4]. La délivrance quotidienne d'AINS chez cette patiente est un sujet de discussion à aborder avec le médecin lors de la délivrance (association déconseillée – AINS et AOD) [91].

iv. Cas clinique numéro 4

Madame L. 77 ans, avec un DFG non connu, s'est présentée à l'officine après une consultation chez son médecin traitant à la suite d'une douleur au mollet.

Son traitement chronique comprend :

- Pour l'hypertension artérielle : perindopril arginine 2,5 mg - 1 le matin ; Aténolol 50 mg - 1 le matin.
- Dans son historique une ordonnance de bas de compression de classe II (à renouveler 2 fois) datant de mars 2023.

Les facteurs de risques de Mme. L. sont principalement : des difficultés au niveau du retour veineux (comme le laisse supposer son historique - bas de compression de classe II) et l'hypertension.

Mme. L. a indiqué avoir reçu une injection d'un produit par le médecin, mais elle ne savait pas de quoi il s'agissait. Elle a indiqué également avoir réalisé une prise de sang pour le dosage des D-dimères et de la créatine phosphokinase (CPK). Le médecin lui avait également remis deux ordonnances (le 25 juillet 2024) :

- La première ordonnance comprenait : un examen d'échographie doppler.
- La deuxième ordonnance comprenait :
 - Rivaroxaban 15 mg (Xarelto®) - 1 comprimé le matin et 1 comprimé le soir, pendant 3 semaines, 2 boîtes.

Dans son historique, aucune ordonnance de renouvellement relative à la prise en charge de la MVTE n'était présente.

La prise en charge de Mme. L ne suit pas totalement les recommandations de bonne pratique. Concernant l'anticoagulation, la prescription de rivaroxaban 15 mg matin et soir pendant les trois premières semaines est conforme aux RCP. Cependant, elle devrait être poursuivie par 20 mg une fois par jour au moins pendant trois mois si l'évènement a été engendré par des facteurs de risque transitoires majeurs, sinon une durée plus longue doit être envisagée (diminué à 10 mg par jour après six mois dans la prévention des récives ; 20 mg si le risque est jugé élevé) [91]. Concernant le relais d'une injection d'anticoagulant parentéral par un AOD, il convient d'indiquer à la patiente de débiter la prise de l'AOD à l'heure de la prochaine injection, cette dernière n'étant ici pas indiquée au patient. De plus, aucun bas de compression n'a été prescrit à la patiente [4].

v. Conclusion des cas cliniques

Pour l'ensemble de ces patients, le terme bas de contention a été employé par les professionnels de santé sur les ordonnance et non celui de bas de compression. Aucun des patients n'a bénéficié de la prescription de bas de classe III, pourtant suggérée par les recommandations de bonne pratique [4].

Deux patientes (Mme. S et Mme. L) ont présenté des difficultés à réaliser l'échographie doppler en urgence. En effet, tous les centres appelés par ces patientes (le jour de leur venue à l'officine) présentaient des délais de prise en charge trop long (en mois).

Plusieurs patients n'avaient pas reçu d'informations sur le traitement qui leur a été administré (Mme. L. et M. M.) et/ou prescrit (Mme. S. et M. L.).

Au travers de ces cas cliniques, sont notables certaines lacunes dans la prise en charges des patients présentant une suspicion et/ou une MVTE. L'absence de médecin (la saturation des divers services) et le manque de connaissances de la part des professionnels de santé sur les recommandations de bonne pratique, peuvent être suggérés comme facteurs explicatifs.

Face à ces constats, la place du le pharmacien d'officine dans la prise en charge de la MVTE intervient à différents niveaux : prévention et traitement.

b) Le rôle du pharmacien d'officine

Acteur majeur de santé public, le pharmacien d'officine se voit aujourd'hui accorder un nombre croissant de nouvelles missions, notamment depuis la loi HPST. Sa place dans le système de santé est un véritable atout, notamment par son accessibilité, sa proximité, sa disponibilité, sa crédibilité en tant que professionnel de santé et par la confiance que lui porte les patients [140]. Par ses obligations d'information et d'éducation des patients, il contribue à la bonne prise en charge des patients atteints de MVTE et joue également un rôle dans la prévention de cette pathologie. La Convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie, entrée en vigueur le 7 mai 2022, définit les rôles et missions du pharmacien d'officine [141].

i. La dispensation

L'arrêté du 28 novembre 2016 relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments dans la pharmacie d'officine, les pharmacies mutualistes et les pharmacies de secours minières, précise la démarche à suivre afin d'assurer une dispensation de qualité constituant un enjeu de santé publique [142]. Ce texte modifié plusieurs fois [143] définit la dispensation comme « l'acte pharmaceutique qui associe à la délivrance des médicaments l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle

existe, la préparation éventuelle des doses à administrer et la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage des médicaments » [142].

L'article II « la dispensation des produits de santé » de la convention nationale des pharmaciens titulaires d'officine, précise quant à lui les missions du pharmacien d'officine relatives à l'acte de dispensation. La démarche concernant l'analyse pharmaceutique y est décrite : vérification de l'ordonnance (authenticité, validité et durée), conformité aux résumés des caractéristiques du produit et à l'AMM, analyse de la présence d'interactions pharmaceutiques ou de contre-indications [141]. Il y est également décrit le devoir de conseil qu'a le pharmacien lors de la dispensation. De ce fait, ce dernier délivre toutes les informations relatives au traitement (posologie, durée, précautions d'emploi, effets indésirables possibles, surveillance, modalité de conservation et élimination etc.) et à la pathologie du patient en s'adaptant au patient ainsi qu'aux règles émanant de la sécurité sociale notamment face à la lutte contre le gaspillage (quantité et conditionnement adaptés). Puis, il s'assure de la bonne compréhension de toutes les informations délivrées [141].

Acte incontournable en pharmacie d'officine, la dispensation est au cœur de la bonne prise en charge de la MTEV. De ce fait, lors de la délivrance de tout anticoagulant ou produit de santé (comme les bas de compression) le professionnel de santé appliquera ces règles.

Chaque classe d'anticoagulant possédant ces spécificités, il est important de rappeler ici certaines modalités. Lors de la dispensation des anticoagulants parentéraux, la délivrance de mini-collecteurs pour les déchets d'activités de risques infectieux (DASTRI) perforants (boîte jaune) est indispensable, ainsi que les explications relatives à l'utilisation ce dernier [144]. De plus, il convient de vérifier que le patient sache réaliser en autonomie l'injection, si tel n'est pas le cas le pharmacien orientera le patient vers un professionnel de santé qualifié à la réalisation d'un tel acte (médecin ou infirmier). Au cours d'une délivrance d'AVK, il est important de s'assurer à la bonne délivrance du « carnet d'information et de suivi du traitement » relatif à l'éducation thérapeutique du patient. Il s'agit de rappeler également au patient qu'il doit toujours avoir avec lui la carte détachable contenu dans ce carnet. Il peut avoir été remis au patient par le médecin ou le biologiste [145]. Pour une délivrance d'AOD, il convient d'indiquer ou de rappeler aux patients que la boîte de médicament contient une « carte de surveillance patient » à toujours avoir sur soi [146]. La dispensation de bas de compression comprend elle aussi des modalités spécifiques à respecter. En effet, pour une délivrance de qualité le choix de la paire de bas est effectué après la prise de mesure (de préférence le matin au lever). Il est également important de délivrer les conseils relatifs à l'enfilage et à l'entretien de ces derniers [147].

ii. L'accompagnement des patients

Défini à l'article III « accompagnement des patients » de la convention nationale des pharmaciens titulaires d'officine, l'accompagnement des patients (adulte) chroniques (durée supérieure ou égale à six mois) regroupe quatre des cinq thématiques pouvant être discutées (selon le profil de chaque patient) dans le cadre de la prévention ou de l'accompagnement de la MVTE. Les objectifs de ces derniers sont nombreux : évaluation des connaissances du patient vis-à-vis de son traitement, renforcement de son adhésion et de son observance, éducation, lutte contre la iatrogénie médicamenteuse et prévention [141]. Ces accompagnements sont libres, gratuits (pour le patient), réalisés dans un espace de confidentialité et personnalisés aux besoins de chaque patient [148] [149].

Ils s'articulent selon le même schéma (supports disponibles sur le site de l'assurance maladie), à savoir : le recrutement et l'adhésion du patient, un entretien initial (recueil des informations et besoins du patient), une phase d'analyse par le pharmacien (bilan partagé de médication et effectué avant l'entretien initial pour l'accompagnement des anticancéreux *per os*), un ou plusieurs entretien(s) adapté(s) au patient, ainsi qu'un bilan pour clôturer la première année de suivi [74] [132] [150] [151].

L'accompagnement pharmaceutique des patients sous AOD ou AVK (2013), par la spécificité de ces molécules, est évident à mettre en place dans le cadre de la bonne prise en charge des patients présentant une MVTE. Les entretiens proposent quatre thématiques, à savoir : observance, vie quotidienne et alimentation, surveillance biologique et effets du traitement [74] [150]. Deux de ces entretiens sont réalisés selon les besoins du patient lors de la première année (deux également l'année suivante) [152]. Ils ont pour but de juger le rapport du patient à son traitement, tout en lui rappelant les risques (thromboemboliques si sous dosage ou hémorragiques si surdosage) en cas de mésusage (interactions diverses) [141]. Cependant, ces entretiens ne peuvent être proposés qu'aux patients suivant un traitement chronique et une anticoagulation *per os* [74] [150]. Sont donc exclus ceux suivant une anticoagulation parentérale ou traités pour une durée inférieure (généralement trois mois). De ce fait, il est important de délivrer l'ensemble des informations relatives aux anticoagulants, à tous les patients, lors la première dispensation, ainsi que d'évaluer leur compréhension aux délivrances suivantes.

L'accompagnement pharmaceutique des patients sous anticancéreux par voie orale (2020) proposé aux patients en initiation ou ceux déjà sous traitement [132], peut également être discuté. En effet, sa visée est d'améliorer la qualité de vie des patients en les accompagnant face aux effets indésirables qu'ils peuvent présenter à la suite de leur traitement ou de leur pathologie [141]. La première année deux entretiens sont proposés : observance ainsi que vie quotidienne et effets secondaires. La seconde année, soit un entretien d'observance est indiqué si le patient suit un traitement au long cours, soit deux entretiens thématiques si ce dernier est traité par d'autres anticancéreux [141] [152]. Ainsi, il peut être intéressant au cours des entretiens « vie quotidienne et effets secondaires » d'évaluer le risque de MVTE (facteurs de risques) ainsi que d'aborder sa prévention. Le port de bas de compression ou la

lutte contre la sédentarité avec par exemple une activité physique adaptée [153] sont des axes de discussion pouvant être abordés. De même, ces sujets peuvent être abordés au comptoir avec les patients suivant d'autres traitements anticancéreux (voie IV, radiothérapie) non bénéficiaires de cet accompagnement.

Le bilan partagé de médication ou l'accompagnement pharmaceutique des patients âgés polymédiqués (2012) [141]. Cet accompagnement est ouvert aux patients de soixante-cinq ans et plus, atteints d'une ou de plusieurs pathologies chroniques, traités pour une durée supérieure ou égale à six mois avec au moins cinq molécules différentes [141] [151]. Évaluant de nombreux aspects du patient vis-à-vis de son traitement (observance, tolérance etc.) mais aussi ses habitudes de vie (automédication, sédentarité etc.), cet accompagnement est également un outil indispensable dans l'identification des facteurs de risques et la prévention des MVTE. En effet, lors de l'analyse pharmaceutique faisant suite à l'entretien de recueil d'informations, plusieurs facteurs peuvent ou non être identifiés. Ainsi, selon le traitement suivi par le patient (si anticoagulation) des interactions médicamenteuses ou un non-respect des posologies peuvent par exemple être relevés. Pour l'ensemble des patients, la présence d'une pathologie sous-jacente ou d'une sédentarité peut également être notifiée comme facteur de risque. Une information de prévention peut dans ces cas être délivrée lors de l'entretien-conseil. L'ensemble de ces mesures peut être réévalué ou discuté lors de l'entretien d'observance.

De plus, selon ce même article de la convention nationale des pharmaciens titulaires d'officine, **l'accompagnement des femmes enceintes** (2022) constitue également un entretien intéressant dans le cadre de la MVTE sachant que la grossesse et la période *post-partum* représentent un facteur de risque. Ce dernier, un entretien unique, est réalisable à n'importe quel stade de la grossesse. Il a pour but de sensibiliser la femme sur le risque tératogène et fœto-toxique encouru lors de la grossesse (discussion autour d'un potentiel traitement chronique, de l'automédication et de la consommation de substance), de l'importance de la vaccination et remise de documentations (liens vers le site de l'assurance maladie et flyer « Médicaments et grossesse, les bons réflexes » de l'ANSM) [141] [154]. En plus de toutes les modalités prévues dans le cadre de cet entretien, l'information de la patiente sur le risque de MVTE, comme la reconnaissance des signes cliniques et les moyens de prévention adaptés à sa grossesse (bas de compression ou pratique d'une activité physique adaptée) peuvent être utiles pour prévenir la survenue de certains événements.

Ainsi, bien que chacun de ces accompagnements présente ses caractéristiques et ne soit pas dédié à la MVTE, cette thématique peut cependant être abordée dans chacun d'entre eux en fonction du risque pour le patient que ce soit à titre préventif ou dans sa prise en charge curative.

iii. La prévention

Le pharmacien d'officine occupe une place majeure dans la prévention, qu'elle soit primaire, secondaire ou tertiaire [155], au travers de ses nombreuses missions mais aussi au comptoir. En effet, lors de toute dispensation ou échange, le pharmacien effectue de la prévention en fonction de la situation donnée.

Concernant la MVTE, en plus de délivrer les informations nécessaires au bon usage des médicaments et produits de santé dispensés, le pharmacien identifie au comptoir les patients à risque et effectue des conseils de prévention, par exemple :

- Indiquer le port d'un bas de compression à un patient évoquant la notion de long voyage en avion/train (prévention primaire, secondaire et tertiaire selon le cas).
- Inviter à consulter un médecin lorsqu'un patient présente les signes cliniques évoquant une phlébite au mollet (prévention secondaire).
- Interroger sur la prise d'un traitement anticoagulant avant la dispensation d'un AINS à un patient souhaitant en acheter en automédication (prévention tertiaire).

Depuis juin 2024, le pharmacien d'officine peut proposer aux patients de quatre tranches d'âge différentes (18-25 ans, 45-50 ans, 60-65 ans et 70-75 ans) la réalisation de « Mon bilan prévention ». Il s'agit d'un temps que le professionnel de santé lui dédie (30 à 45 min) pour discuter de ses habitudes de vie, de son environnement et des sujets le préoccupant, afin de déterminer avec lui la mise en place d'actions favorables à l'amélioration de sa santé sur les plans physique, psychique et social [156] [157] [158]. Ces bilans préventions sont donc des démarches de sensibilisation et de prévention individualisée [157]. Avant de débiter ces bilans le patient est convié à remplir un auto-questionnaire relatif à sa tranche d'âge disponible sur « Mon espace santé » ou en version papier disponible sur ameli.fr. Ces bilans sont divisés en trois étapes [156] [157] :

- Le repérage des risques individuels et la priorisation des sujets à traiter, qui permettent d'identifier les facteurs de risque du patient.
- La priorisation conjointe d'un ou deux sujets, qui consiste en un entretien motivationnel au changement de comportement du patient vis-à-vis de ses facteurs de risque identifiés en fonction de ses choix et de ses envies.
- La rédaction partagée du plan personnalisé de prévention reprend quant à lui les objectifs déterminés comme prioritaires et les actions à mener face à ces derniers. La réorientation vers un médecin est également indiquée dans le cadre d'une suspicion de pathologie non connue ou non suivie. Ce dernier est également déposé dans le dossier médical partagé (DMP) du patient pour une transmission au médecin traitant (avec l'accord du patient).

Ces bilans permettent donc de faire le point avec tous les patients qui le souhaitent (suivis ou non par un médecin traitant) sur leur santé, par l'identification de leurs facteurs de risque. Ainsi, lors de ces derniers, des facteurs de risques à la MVTE peuvent être repérés notamment dans les classes d'âges croissantes.

iv. L'éducation thérapeutique pour le patient (ETP)

Définie également pour la première fois en France, dans la loi HPST, l'ETP « s'inscrit dans le parcours de soins du patient » [159]. Elle permet aux patients, selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) d'« acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux la vie avec une maladie chronique » [160]. Elle a donc « pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie » [159].

L'ETP place toujours le patient au centre de sa prise en charge, il est acteur de sa santé [160]. Pour ce faire, elle se présente sous différents formats, à savoir [160] [161] [162] [163] :

- Les programmes d'ETP : évalués par la haute autorité de santé (HAS) et déclarés à l'agence régional de santé (ARS), ils sont constitués de plusieurs séances thématiques structurées (individuelles ou groupales), réalisées par des équipes pluriprofessionnelles (professionnels de santé formés et patients intervenants). Soumis aux patients par un médecin prescripteur, ils offrent une approche globale du patient au travers d'un programme personnalisé.
- Les programmes ou actions d'apprentissage, qui ont pour but d'enseigner aux patients les gestes techniques liés à la bonne utilisation d'un dispositif médical, d'un médicament ou d'une prise en charge. Ils sont tutorés par des professionnels de santé ou par l'entreprise exploitant l'objet concerné (autorisation pour une durée limitée donnée par l'ANSM).
- Les actions d'accompagnements : non soumises à une autorisation préalable, elles ont pour but de procurer une aide et un soutien aux malades ou à leur entourage dans la prise en charge de la maladie.

De ce fait, le pharmacien d'officine, après une formation de 40 heures minimum peut également dispenser l'ETP au sein d'un programme (constitué d'au moins deux professionnels de santé dont un médecin) [129] [163]. Les actions du pharmacien sont définies lors de la création des programmes. Il interviendra principalement dans la compréhension du traitement par le patient [163]. Dans le cadre de la MVTE, diverses thématiques de programmes peuvent être suggérées et notamment celles relatives aux traitements. Le thème principalement retrouvé au sein des programmes d'ETP ayant déjà existé était comme indiqué plus haut, les AVK [137].

v. Les interactions avec les autres professionnels de santé

En France, les déserts médicaux et la population vieillissante ne cessent de croître ces dernières années [164]. Cependant, pour assurer une bonne prise en charge des patients, il est indispensable d'éviter toute discontinuité dans le parcours de soins ainsi que d'en donner l'accès. Pour ce faire la coopération entre le pharmacien et les autres professionnels de santé est indispensable [165]. L'ensemble des actions décrites ici sont applicables chez les patients présentant une MVTE (ou une suspicion).

La mise en place de « **Mon espace santé** » en 2022, un carnet de santé numérique et sécurisé, permet aux professionnels de santé de renseigner toutes les informations de santé relatives au patient. Il comprend également une messagerie et un agenda ayant pour but de simplifier la communication entre le patient et les différents intervenants, dont le pharmacien d'officine [166].

Définie à l'article V « Accès aux soins et parcours de soins » de la convention nationale des pharmaciens titulaires d'officine, la **collaboration du pharmacien dans les services de retour à domicile des patients hospitalisés (PRADO)** peut être évoquée. Le pharmacien veillera au bon usage des médicaments (anticoagulants), à leur dispensation à domicile (si demandée) et à la réalisation d'un accompagnement pharmaceutique (si indiqué) [141] [167].

La **téléconsultation** et le rôle du **pharmacien accompagnant** sont également décrits dans ce même article. Le pharmacien doit informer le patient des modalités de réalisation de la téléconsultation et l'assiste lors de la réalisation de certains actes ou si besoin pour la bonne compréhension lors des échanges avec le médecin [141]. Ainsi dans les zones de faible densité médicale, cet outil peut, par exemple lors d'une suspicion de thrombose, donner lieu à un premier échange avec un médecin, notamment lorsque que le patient ne possède pas de médecin traitant ou que ce dernier est indisponible (devant toute urgence ou avis du médecin, il conviendra d'inviter le patient à se rendre aux urgences).

Conclusion

La MVTE est une pathologie courante dont l'incidence de cas diagnostiqués augmente au cours des années. Cette croissance s'explique par divers facteurs, comme : l'évolution des outils de diagnostic, le vieillissement de la population, la hausse des nouveaux cas de cancers (433 136 en 2023 [168]). Ces conditions et pathologies entraînent une augmentation de la pose de cathéters veineux centraux ou encore l'augmentation des facteurs de risques divers (vie sédentaire, obésité, etc.).

Les connaissances cliniques sur les thérapeutiques et la physiopathologie de la MVTE évoluent également au fil des ans. Ainsi, l'utilisation des AOD, plus simple que celle des AVK, est aujourd'hui de pratique courante pour l'anticoagulation. De plus, la découverte récente de l'implication du système immunitaire dans l'état pré-thrombotique des TV permet de mieux comprendre la présence d'une forte prévalence de ces événements chez certains patients (cancers ou maladies inflammatoires). Les recherches sur l'immuno-thrombose, permettront peut-être dans le futur d'offrir de nouvelles thérapies ciblées (inhibition de la NETose) efficaces dans la prévention et le traitement de cette pathologie, sans impacter l'hémostase et l'immunité du patient [5].

La prise en charge de la MVTE implique de nombreux professionnels de santé, dont le pharmacien d'officine. Intervenant à tous les niveaux de sa prise en charge (préventions et traitement), il occupe même une place majeure.

L'observation de la pratique courante et la lecture des études cliniques [59] [133] [134] montrent encore des lacunes dans les connaissances et les applications des bonnes pratiques de prise en charge de la MVTE par les professionnels de santé. Il s'ajoute à cette problématique celle des déserts médicaux, compliquant le bon déroulement de ce parcours de soins (accès à une échographie doppler). Afin d'y pallier, les recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte (2021) ont été publiées. La mise à disposition d'autres outils pour les professionnels de santé serait intéressante, comme la publication de fiches pratiques ou encore la mise en place de formations, notamment à l'échelle de la pharmacie où cette pathologie ne dispose pas d'outils spécifiques.

Les connaissances et l'implication du pharmacien d'officine restent donc des éléments importants face à ce problème de santé publique.

Bibliographie

- [1] A. Toledano, *Guide pratique de la maladie veineuse thromboembolique*, Med-Line Editions, 2019.
- [2] P. Lacroix *et al.*, *La maladie thrombo-embolique veineuse*, Elsevier Masson SAS, 2015, p. 3-108, p.227-231.
- [3] Inserm, « Thrombose veineuse (Phlébite) Traité dès l'insuffisance veineuse ». Consulté le: 2 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/thrombose-veineuse-phlebite/>
- [4] O. Sanchez, Y. Benhamou, L. Bertoletti, J. Constant, F. Couturaud, A. Delluc *et al.*, « Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Version courte », *Revue des Maladies Respiratoires*, vol. 36, n° 2, p. 249-283, févr. 2019, doi: 10.1016/j.rmr.2019.01.003.
- [5] S. Kapoor, A. Opneja, et L. Nayak, « The role of neutrophils in thrombosis », *Thrombosis Research*, vol. 170, p. 87-96, oct. 2018, doi: 10.1016/j.thromres.2018.08.005.
- [6] A. V. Hoffbrand et P. A. H. Moss, *L'essentiel en hématologie*, 7e édition, Maloine, 2018, p.274-286, p.314-330.
- [7] Société française d'hématologie, *Hématologie*, 3e édition, in Les référentiels des collèges, Elsevier Masson SAS, 2018, p.233-280.
- [8] N. Duployez, *Hématologie*, 3e édition, in Prépa-Pharma, De Boeck Supérieur - DBS.p.219-227.
- [9] M.Zandecki, « Les plaquettes sanguines : structure, fonctions, méthodes d'exploration », Faculté de médecine CHU Angers, sept 2006. Consulté le: 27 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://tenma123.wordpress.com/wp-content/uploads/2008/10/34-plaquettes-sanguines.pdf>
- [10] C. Gachet, « Les mécanismes moléculaires de l'activation plaquettaire », *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, vol. 197, n° 2, p. 361-373, févr. 2013, doi: 10.1016/S0001-4079(19)31591-2.
- [11] Smart Servier Medical Art, « 3000 Free medical images ». Consulté le: 21 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://smart.servier.com/>
- [12] B. Lefrère, *Hématologie*, Med-Line Editions, 2021.
- [13] H. Aitoufella, E. Maury, B. Guidet, et G. Offenstadt, « L'endothélium : un nouvel organe », *Réanimation*, vol. 17, n° 2, p. 126-136, mars 2008, doi: 10.1016/j.reaurg.2007.12.005.
- [14] Eurofins Biomnis « Facteur Willebrand », Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées, 2012. Consulté le: 3 avril 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/FACTEUR_WILLEBRAND.pdf
- [15] J. W. Weisel, « Fibrinogen and fibrin », *Advances in protein chemistry*, vol. 70, p.247-299, 2005, doi: 10.1016/S0065-3233(04)70008-X.
- [16] Eurofins Biomnis « Fibrinogene », Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées,

2012. Consulté le: 28 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/FIBRINOGENE.pdf>
- [17] T. Wajima, G. K. Isbister, et S. B. Duffull, « A Comprehensive Model for the Humoral Coagulation Network in Humans », *Clin Pharmacol Ther*, vol. 86, n° 3, p. 290-298, sept. 2009, doi: 10.1038/clpt.2009.87.
- [18] Roche, « Que sont les facteurs de coagulation ? » Consulté le: 4 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.roche.fr/articles/hemophilie-facteurs-coagulation>
- [19] F. Lachâtre et A. Gothot, « Signification clinique du dosage des D-dimères », *Rev Med Liege*, 2007, 62, 1, p.29-35.
- [20] MHEMO La filière des maladies hémorragiques constitutionnelles, « Physiologie de l'hémostase ». Consulté le: 13 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://mhemofr.fr/les-pathologies/physiologie-de-lhemostase/>
- [21] J. Corral, M. E. De La Morena-Barrio, et V. Vicente, « The genetics of antithrombin », *Thrombosis Research*, vol. 169, p. 23-29, sept. 2018, doi: 10.1016/j.thromres.2018.07.008.
- [22] N. S. Quinsey, A. L. Greedy, S. P. Bottomley, J. C. Whisstock, et R. N. Pike, « Antithrombin: in control of coagulation », *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, vol. 36, n° 3, p. 386-389, mars 2004, doi: 10.1016/S1357-2725(03)00244-9.
- [23] C. Boyer-Neumann, M. Wolf, et M. Larrieu, « Les maladies thromboemboliques constitutionnelles », *Med Sci (Paris)*, vol. 3, n° 4, p. 216, 1987, doi: 10.4267/10608/3663.
- [24] B. Jude, S. Susen, C. Zawadzki et N. Trillot, « Les Thrombophilies constitutionnelles », Laboratoire d'hématologie, hôpital cardiologique CHRU Lille, 2002-2003. Consulté le: 18 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=http://polysencreims.free.fr/polys/CECMV/Item135C%2520Thrombophilies%2520constitutionnelles.doc&ved=2ahUKEwjxvOzT9cmJAxV8LPsDHT1nBN0QFnoECBQQAQ&usq=A0vVaw1LIxNaWnPz-qC5xG2PP_Ou
- [25] D. Borgel et A. Vieillard-Baron, « La protéine C activée: Une protéine à l'interface de l'inflammation et de la coagulation », *Med Sci (Paris)*, vol. 27, n° 5, p. 501-507, mai 2011, doi: 10.1051/medsci/2011275015.
- [26] Y.-H. Li, C.-H. Kuo, G.-Y. Shi, et H.-L. Wu, « The role of thrombomodulin lectin-like domain in inflammation », *J Biomed Sci*, vol. 19, n° 1, p. 34, déc. 2012, doi: 10.1186/1423-0127-19-34.
- [27] Y. Bourti, « Evaluation d'un variant d'antithrombine dans différentes indications thérapeutiques », Innovation thérapeutique : du fondamental à l'appliqué, Spécialité : Sciences pharmacologiques, Université Paris-Saclay, 2016.
- [28] A.L. Bloom, « Physiology of blood coagulation », *Haemostasis*, 1990, 20(suppl 1), p.14-29.
- [29] Orphanet, « Thrombophilie héréditaire sévère due au déficit congénital en protéine C ». Consulté le: 20 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/745>

- [30] Orphanet, « Thrombophilie héréditaire sévère due au déficit congénital en protéine S ». Consulté le: 20 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/743>
- [31] Académie nationale de médecine, « Du fibrinogène à la fibrine et sa dissolution ». Consulté le: 10 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/du-fibrinogene-a-la-fibrine-et-sa-dissolution/>
- [32] Fédération Française de Cardiologie, « Les artères et les veines ». Consulté le: 9 janvier 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://fedecardio.org/je-m-informe/les-arteres-et-les-veines/>
- [33] André. Davy, « L'anatomie normale des veines des membres inférieurs », 1974, *Phlébologie annales vasculaires*, 2012, 65, 1, p.37-46.
- [34] K. Wolfgang, *Atlas de poche histologie*, Lavoisier Médecine Science, 5e édition, 2025, p.208-213.
- [35] M. Cazaubon, « Phlébologie et cardiologie », *La lettre du cardiologue*, n°326, p.20-26, mars 2000.
- [36] Argosy Publishing. Inc, 2007-2024. Visible Body, *Atlas d'anatomie humaine*, suite 501 Framingham Massachusetts États-Unis, version 2024.00.005.
- [37] H. Lévesque, « Les thromboses des veines musculaires du mollet. Prise en charge », *Journal des Maladies Vasculaires*, vol. 30, p. 23, mars 2005, doi: 10.1016/S0398-0499(05)74831-9.
- [38] Medicine Key Fastest Medicine Insight Engine, « 9. Thrombose veineuse des membres inférieurs ». Consulté le: 20 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://clemedicine.com/9-thrombose-veineuse-des-membres-inferieurs/>
- [39] Phlebologia, « Le territoire saphène interne ». Consulté le: 2 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.phlebologia.com/fr/le-territoire-saphene-interne/>
- [40] A. Cavezzi, N. Labropoulos, H. Partsch, S. Ricci, A. Gaggiati, K. Myers *et al.*, « Conférence consensus - 2^{ème} partie : Anatomie », *Phlébologie*, 2007, 60, n°3, p.280-291.
- [41] Référentiel du collège des enseignants de médecine vasculaire, « Échographie-doppler des veines superficielles des membres inférieurs ». Consulté le : 2 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.angioweb.fr>
- [42] Phlebologia, « Le territoire saphène externe ». Consulté le: 2 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.phlebologia.com/fr/le-territoire-saphene-externe/>
- [43] F. Vin, « Traitement des perforantes incontinentes des membres inférieurs par sclérothérapie à la mousse sous contrôle échoguidé », *Phlébologie annales vasculaires*, 2012, 65, 4, p.25-31.
- [44] Fédération Française de Cardiologie, « Insuffisance veineuse : les situations à risque ». Consulté le: 24 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://fedecardio.org/je-m-informe/insuffisance-veineuse-les-situations-a-risque/>
- [45] A. Dagrada, « La pompe musculaire du mollet : « cœur » du système veineux - Rôle du cycle musculaire systole-diastole », *Phlébologie annales vasculaires*, 2009, 62, 4, p.53-57.

- [46] Orthesia+, « Bas support (Bas de compression) ». Consulté le: 23 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://orthesiaplus.com/bas-support-bas-de-compression/>
- [47] Phlebologia, « Semelle veineuse plantaire ». Consulté le: 8 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.phlebologia.com/fr/les-veines-du-pied/semelle-veineuse-plantaire/>
- [48] C. Bertier, C. Gillot, C. PrevotEAU et J.F. Uhl, « La pompe veineuse plantaire : Anatomie et hypothèse physiologiques », *Phlébologie annales vasculaires*, 2009, 62, 41, p.9-18.
- [49] Dr Kahina Betroune phlébologue, « Comment ça marche la circulation veineuse ? ». Consulté le: 3 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.phlebologue.fr/comment-ca-marche-la-circulation-veineuse/>
- [50] Penser santé, « Circulation et jambes lourdes, mauvaise circulation sanguine ». Consulté le: 3 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.pensersante.fr/circulation-et-jambes-lourdes-penser-sante>
- [51] F. Khan, T. Tritschler, S. R. Kahn, et M. A. Rodger, « Venous thromboembolism », *The Lancet*, vol. 398, n° 10294, p. 64-77, juill. 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(20)32658-1.
- [52] ResearchGate, « Structure of neutrophil extracellular trap. Neutrophil extracellular... ». Consulté le: 2 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Structure-of-neutrophil-extracellular-trap-Neutrophil-extracellular-trap-NET-formation_fig2_349705669
- [53] F. A. Anderson et F. A. Spencer, « Risk Factors for Venous Thromboembolism », *Circulation*, vol. 107, n° 23_suppl_1, juin 2003, doi: 10.1161/01.CIR.0000078469.07362.E6.
- [54] M. Leleu *et al.*, « Les thromboses veineuses en pédiatrie », *Perfectionnement en Pédiatrie*, vol. 6, n° 1, p. 26-39, mars 2023, doi: 10.1016/j.perped.2023.01.001.
- [55] J. A. Heit, « Risk factors for venous thromboembolism », *Clinics in Chest Medicine*, vol. 24, n° 1, p. 1-12, mars 2003, doi: 10.1016/S0272-5231(02)00077-1.
- [56] F. Moheimani et D. E. Jackson, « Venous Thromboembolism: Classification, Risk Factors, Diagnosis, and Management », *ISRN Hematology*, vol. 2011, p. 1-7, oct. 2011, doi: 10.5402/2011/124610.
- [57] D. Stephan, « Mutation du facteur V : Europe, Suède, Alsace », *JMV-Journal de Médecine Vasculaire*, vol. 44, n° 2, p. 124, mars 2019, doi: 10.1016/j.jdmv.2018.12.073.
- [58] VIDAL, « Recommandations Thrombose veineuse profonde : traitement ». Consulté le: 25 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/thrombose-veineuse-profonde-traitement-1659.html>
- [59] B. Clairaz-Mahiou, R. Nadjahi, F. Lemare, A. Chappuis, F. Cortina, et J.-L. Ducrocq, « Thrombose et cancer, connaissances du pharmacien d'officine en Île-de-France », *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 57, n° 578, p. 34-38, sept. 2018, doi: 10.1016/j.actpha.2018.05.015.
- [60] M. Dominique Dao, M. Righini et I. Guessous, « Thrombose veineuse », Département de médecine communautaires, de Premier recours et des urgences, service de médecine de premier recours,

Hôpitaux Universitaires Genève, 2017. Consulté le: 11 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/Strategies/strategie_tvp.pdf

[61] J.-P. Galanaud, S. R. Kahn, A. Khau Van Kien, J.-P. Laroche, et I. Quéré, « Thromboses veineuses profondes distales isolées des membres inférieurs : épidémiologie et prise en charge », *La Revue de Médecine Interne*, vol. 33, n° 12, p. 678-685, déc. 2012, doi: 10.1016/j.revmed.2012.05.012.

[62] Manuels MSD pour le grand public, « Thrombose veineuse profonde (TVP) - Troubles cardiaques et vasculaires ». Consulté le: 21 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-cardiaques-et-vasculaires/maladies-veineuses/thrombose-veineuse-profonde-tvp>

[63] CDC Yellow Book 2024, « Deep Vein Thrombosis & Pulmonary Embolism ». Consulté le: 21 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/air-land-sea/deep-vein-thrombosis-and-pulmonary-embolism>

[64] F. L. Urbano, « Homans' Sign in the Diagnosis of Deep Venous Thrombosis », *Review of Clinical Signs*, Hospital Physician, p.22-24, mars 2001.

[65] Assurance maladie, « Embolie pulmonaire ». Consulté le: 2 juillet 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/urgence/pathologies/embolie-pulmonaire>

[66] C. Zeboulon *et al.*, « La phlébite bleue », *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, vol. 141, n° 11, p. 682-684, nov. 2014, doi: 10.1016/j.annder.2014.06.009.

[67] Assurance maladie, « Comment se déroule un écho-doppler veineux des membres inférieurs ? » Consulté le: 30 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haut-rhin/assure/sante/examen/imagerie-medicale/deroulement-echo-doppler-veineux-membres-inferieurs>

[68] A.-M. Fischer, V. Siguret, et J.-N. Fiessinger, « *Les traitements antithrombotiques* », John Libbey Eurotext, in Hématologie collection FMC, 2014.

[69] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, « Recommandation de bonne pratique. Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine », décembre 2009. Consulté le: 11 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/11/ae4209ebc36d7164d4b7c876ddeaabab.pdf>

[70] A. Roffé, A. Guedon, et E. Lallmahomed, « Place actuelle des anticoagulants oraux directs dans la maladie thromboembolique veineuse », *La Revue de Médecine Interne*, vol. 43, n° 2, p. 82-88, févr. 2022, doi: 10.1016/j.revmed.2021.06.005.

[71] E. Jacquerooux, « Rôles des transporteurs ABC dans la variabilité pharmacocinétique des anticoagulants oraux directs : approche in vitro », École Doctorale Science-Ingénierie-Santé, Spécialité : Pharmacologie fondamentale, Université de Lyon, 2019.

[72] Assurance maladie, « Médicaments délivrés par les pharmacies de ville par type de prescripteur - Medic'AM - 2015 à 2024 ». Consulté le: 17 août 2024. [En ligne]. Disponible sur:

- <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/medicaments-type-prescripteur-medicam>
- [73] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux , synthèse et surveillance », avril 2014. Consulté le: 1 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/ansm-rapport_nacos-avril_2014-2_0.pdf
- [74] Assurance maladie, « L'accompagnement pharmaceutique des patients sous AVK ». Consulté le: 25 juillet 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haut-rhin/pharmacien/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/avk>
- [75] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Traitement par antivitamines K (AVK) : nouvelles informations », Lettre aux professionnels de santé, décembre 2018. Consulté le: 2 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/23/dhpc-avk-2018-11-30.pdf>
- [76] P. Griminger, « Vitamin K Antagonists: The First 50 Years », *The Journal of Nutrition*, vol. 117, n° 7, p. 1325-1329, juill. 1987, doi: 10.1093/jn/117.7.1325.
- [77] K. P. Link, « The Discovery of Dicumarol and Its Sequels », *Circulation*, vol. 19, n° 1, p. 97-107, janv. 1959, doi: 10.1161/01.CIR.19.1.97.
- [78] VIDAL, « Vitamine K - Complément alimentaire ». Consulté le: 28 juillet 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-k-phytomenadione-menaquinones.html>
- [79] C. Moreau, V. Siguret, et M.-A. Lorient, « Pharmacogénétique et antivitamine K aujourd'hui : un débat ouvert », *La Revue de Médecine Interne*, vol. 31, n° 5, p. 361-368, mai 2010, doi: 10.1016/j.revmed.2009.07.014.
- [80] Haute Autorité de Santé , « Les anticoagulants oraux ». Consulté le: 30 avril 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2851086/fr/les-anticoagulants-oraux
- [81] Base de données publique des médicaments, « Résumé des caractéristiques du produit - SINTROM 4 mg, comprimé quadriséable ». Consulté le: 6 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61510352&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques>
- [82] PubChem, « Warfarin ». Consulté le: 2 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54678486>
- [83] PubChem, « Acenocoumarol ». Consulté le: 2 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54676537>
- [84] PubChem, « Fluindione ». Consulté le: 2 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/68942>
- [85] T. Belleville, É. Pautas, P. Gaussem, et V. Siguret, « Management of vitamin K antagonists in

- the elderly », *Annales de biologie clinique*, vol. 72, n° 2, p. 185-192, mars 2014, doi: 10.1684/abc.2014.0933.
- [86] M.-A. Lorient et P. Beaune, « La vitamine K époxyde réductase: du sang neuf dans les traitements anticoagulants oraux », *La Revue de Médecine Interne*, vol. 27, n° 12, p. 979-982, déc. 2006, doi: 10.1016/j.revmed.2006.09.004.
- [87] Assurance maladie, « L'accompagnement pharmaceutique des patients sous AVK. Formulaire d'entretien de surveillance biologique ». Consulté le: 9 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/avk>
- [88] Z. Amoura *et al.*, « Syndrome des Anti-Phospholipides de l'adulte et de l'enfant » », octobre 2022. Consulté le: 29 juillet 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-10/pnds_sapl_vf_3.pdf
- [89] Haute autorité de santé, « Prise en charge des surdosages en antivitamine K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier ». Consulté le: 29 juillet 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_synthese_des_recommandations_v2.pdf
- [90] G. Pernod, A. Godier, C. Gozalo, P. Blanchard, et P. Sié, « Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier », *Journal des Maladies Vasculaires*, vol. 33, p. S70-S71, sept. 2008, doi: 10.1016/j.jmv.2008.07.036.
- [91] VIDAL, « VIDAL, Éclairer vos décisions médicales ». Consulté le: 20 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
- [92] ANSM, « Actualité - Quoi de neuf concernant les Antivitamines K ? ». Consulté le: 9 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/quoi-de-neuf-concernant-les-antivitamines-k>
- [93] ANSM, « Dossier thématique - Les Questions/réponses des Anti-vitamine K ». Consulté le: 29 juillet 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/les-questions-reponses-des-anti-vitamine-k-avk>
- [94] Base de données publique des médicaments, « Base de données publique des médicaments ». Consulté le: 20 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- [95] Thériaque, « Thériaque ». Consulté le: 20 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>
- [96] Autorité Européenne de sécurité des aliments, « Valeurs nutritionnelles de référence : l'EFSA

- publie des conseils sur la vitamine K ». Consulté le: 27 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/170522-1>
- [97] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, « Ciqual, Vitamine K1 (µg/100g) ». Consulté le: 27 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: [https://ciqual.anses.fr/#/constituants/54101/vitamine-k1-\(%C2%B5g-100-g\)](https://ciqual.anses.fr/#/constituants/54101/vitamine-k1-(%C2%B5g-100-g))
- [98] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, « Ciqual, Vitamine K2 (µg/100g) ». Consulté le: 27 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: [https://ciqual.anses.fr/#/constituants/54104/vitamine-k2-\(%C2%B5g-100-g\)](https://ciqual.anses.fr/#/constituants/54104/vitamine-k2-(%C2%B5g-100-g))
- [99] M. Aubignat, S. Canaple, C. Lamy, A. Arnoux, C. Leclercq et O. Godefroy, « Hypersensibilité d'origine génétique aux traitements anti-vitamine K », *La Revue de médecine interne*, 39, 2018, doi:10.1016/j.revmed.2018.10.177
- [100] Haute Autorité de Santé, « Recommandations de la Commission de Transparence - Melagatran AstraZeneca 3 mg/0,3 ml, solution injectable ». Consulté le: 18 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct031597.pdf>
- [101] Haute Autorité de Santé, « Commission de la Transparence Avis 25 mai 2026 - idarucizumab ». Consulté le: 18 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14918_PRAXBIND_PIC_INS_Avis3_CT14918.pdf
- [102] European Commission, « Annexes - Praxbind 2,5 g/50 mL, solution injectable/pour perfusion ». Consulté le: 21 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180706141705/anx_141705_fr.pdf
- [103] European Commission, « Annexes - Ondexxya 200 mg poudre pour solution pour perfusion ». Consulté le: 24 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201116149721/anx_149721_fr.pdf
- [104] C. Vauzelle, « Anticoagulants oraux directs et grossesse », *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, vol. 49, n° 4, p. 301-303, avr. 2021, doi: 10.1016/j.gofs.2021.01.016.
- [105] J. McLean, « THE THROMBOPLASTIC ACTION OF CEPHALIN », *American Journal of Physiology-Legacy Content*, vol. 41, n° 2, p. 250-257, août 1916, doi: 10.1152/ajplegacy.1916.41.2.250.
- [106] J. Erlanger, « William Henry Howell 1860-1945 », *Science*, vol. 101, n° 2632, p. 575-576, juin 1945, doi: 10.1126/science.101.2632.575.
- [107] I. Elalamy, « Héparines : structure, propriétés pharmacologiques et activités », *EMC - Hématologie*, vol. 5, n° 3, p. 1-12, janv. 2010, doi: 10.1016/S1155-1984(10)39844-X.
- [108] K. M. Brinkhouse, Walter H. Seegers, H. P. Smith et E. D. Warner, « Heparin and the antithrombic activity of plasma.pdf ». *Science*, vol. 96, n°2491, p.300-301, septembre 1942.
- [109] T. W. Barrowcliffe, « History of Heparin », in *Heparin - A Century of Progress*, vol. 207, R. Lever, B. Mulloy, et C. P. Page, Éd., in Handbook of Experimental Pharmacology, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2012, p. 3-22. doi: 10.1007/978-3-642-23056-1_1.

- [110] R. J. Linhardt, « Heparin and anticoagulation », *Front Biosci*, vol. 21, n° 7, p. 1372-1392, 2016, doi: 10.2741/4462.
- [111] M. Petitou, « Chimie de l'héparine : La synthèse livre des outils pour élucider le mécanisme d'action et des principes actifs pour les médicaments de demain », Lettre des sciences chimiques du CNRS, *l'actualité chimique*, novembre 1999, p.18-21.
- [112] « Thrombopénie induite par l'héparine Heparin induced thrombocytopenia », *Réanimation*, vol. 12, n° 6, p. 455-464, sept. 2003, doi: 10.1016/S1624-0693(03)00118-X.
- [113] Cerballiance, « Suivi biologique des traitements hépariniques ». Consulté le: 22 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://biorecos.fr/wp-content/uploads/2024/04/Surveillance-des-traitements-hepariniques.pdf>
- [114] D. Vital Durand et C. Le Jeune, *Guide pratique des médicaments*, 41^e édition. Maloine, 2022, p.992-1029.
- [115] Base de données publique des médicaments, « Résumé des caractéristiques du produit - ORGARAN 750 U.I. anti Xa/0,6 ml, solution injectable en ampoule ». Consulté le: 28 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69449143&typedoc=R>
- [116] Omedit Ile de France, « Relais entre anticoagulants ». Consulté le: 2 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/Relais-entre-anticoagulants-.pdf>
- [117] J. P. Benigni, J. P. Gobin, J. F. Uhl, et A. Cornu-Thenard, « Utilisation quotidienne des bas médicaux de compression », *Phlébologie*, 2009, 62, 3, p.95-102.
- [118] VIDAL, « Les bas de contention contre la thrombose veineuse ». Consulté le: 12 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/thrombose-veineuse-phlebite/bas-contention.html>
- [119] Assurance maladie, « Bien utiliser les bas ou collants de compression (ou contention) ». Consulté le: 12 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/bons-gestes/quotidien/utiliser-bas-collants-compression>
- [120] Haute autorité de santé, « La compression médicale dans les affections veineuses chroniques », Consulté le: 31 janvier 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-12/fiche_de_bon_usage_-_compression_medicale_dans_les_affections_veineuses_chroniques.pdf
doi: 10.1016/j.annder.2013.03.004.
- [121] I. Quéré et O. Sanchez, « Quand et comment rechercher un syndrome post-thrombotique après une thrombose veineuse profonde ? Quelle place pour le traitement compressif ? », *Revue des Maladies Respiratoires*, vol. 38, p. e131-e137, avr. 2021, doi: 10.1016/j.rmr.2019.05.010.
- [122] M. Lefaure, « Contention et insuffisance veineuse : rôle du pharmacien d'officine » Thèse de pharmacie, Université de Lorraine, 2017.

- [123] J. Morel et M. Righini, « Place des filtres caves dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse », *Revue Médicale Suisse*, vol. 10, n° 416, p. 343-346, 2014, doi: 10.53738/REVMED.2014.10.416.0343.
- [124] Société Française de Radiologie, « Pose (et retrait) de filtre cave en radiologie ». Consulté le: 18 aout 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.radiologie.fr/sites/www.radiologie.fr/files/medias/documents/Fiche_info_patient_Filtre_cave_MAJ-Nov-21_0.pdf
- [125] V. Richard, A. Brouard, D. Goeury et C. Naud, « Un point sur les filtres caves : dispositifs médicaux de prévention des embolies pulmonaires », journée Europharmat, Strasbourg, 2009. Consulté le: 13 aout 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.europharmat.com/communications-affichees/download/3216/3106/170&ved=2ahUKewjaxaqJgMqJAxXGTqQEHQaOBiIQFnoECBUQAQ&usq=AOvVaw3HAZQBM3rG23TVotDOQIUy>
- [126] VIDAL, « Recommandations Embolie pulmonaire ». Consulté le: 1 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/embolie-pulmonaire-3581.html>
- [127] I. Mahé *et al.*, « Traitement de la maladie veineuse thromboembolique au cours du cancer. Mise à jour mars 2021 », *Revue des Maladies Respiratoires*, vol. 38, n° 4, p. 427-437, avr. 2021, doi: 10.1016/j.rmr.2021.03.001.
- [128] C. Kearon, W. Ageno, S. C. Cannegieter, B. Cosmi, G. -J. Geersing, et P. A. Kyrle, « Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH », *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 14, n° 7, p. 1480-1483, juill. 2016, doi: 10.1111/jth.13336.
- [129] Ordre National des Pharmaciens, « L'accompagnement du patient - Officine ». Consulté le: 10 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/pharmacien/mon-exercice-professionnel/l-accompagnement-du-patient-officine>
- [130] Ministère de la santé et de l'accès aux soins, « Loi HPST (hôpital, patients, santé, territoires) ». Consulté le: 7 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/professionnels/gerer-un-etablissement-de-sante-medico-social/financement/financement-des-etablissements-de-sante-10795/financement-des-etablissements-de-sante-glossaire/article/loi-hpst-hopital-patients-sante-territoires>
- [131] Légifrance, « Article 38 - LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires ». Consulté le: 7 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000020879490
- [132] Assurance maladie, « L'accompagnement pharmaceutique des patients sous anticancéreux par voie orale ». Consulté le: 7 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur:

<https://www.ameli.fr/pharmacien/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/anticancereux-voie-orale>

[133] P. Blondeau et C. Frère, « Prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse associée au cancer en Île-de France en 2021 : résultats d'une enquête régionale de pratiques professionnelles », *JMV-Journal de Médecine Vasculaire*, vol. 46, n° 5, Supplement, p. S53, oct. 2021, doi: 10.1016/j.jdmv.2021.08.025.

[134] L. Le Collen, A. Douillard, D. Pontal, I. Quéré, et J.-P. Galanaud, « Évaluation par le patient du rôle du médecin traitant et du médecin vasculaire dans l'information médicale des patients souffrant d'une maladie thromboembolique veineuse », *JMV-Journal de Médecine Vasculaire*, vol. 44, n° 4, p. 266-273, juin 2019, doi: 10.1016/j.jdmv.2019.04.003.

[135] Agence Régionale de Santé Grand Est, « Education thérapeutique du patient (ETP) : les programmes autorisés/déclarés en Grand Est ». Consulté le: 15 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.grand-est.ars.sante.fr/education-therapeutique-du-patient-etp-les-programmes-autorisesdeclares-en-grand-est>

[136] ETP Grand Est, « ETP Grand Est - Des référents en ETP proches de chez vous ». Consulté le: 7 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.etp-grandest.org/>

[137] S. Léger, B. Allenet, J. Calop, et J. L. Bosson, « Éducation thérapeutique des patients sous anticoagulants oraux pour maladie thromboembolique veineuse : description du programme Educ'AVK », *Journal des Maladies Vasculaires*, vol. 29, n° 3, p. 145-151, juill. 2004, doi: 10.1016/S0398-0499(04)96736-4.

[138] OSCARS : Observation et suivi cartographique des actions régionales de santé, « Education Thérapeutique - Programme "Bien vivre avec son traitement anticoagulant par AVK" ». Consulté le: 15 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.oscarsante.org/occitanie/action/detail/7377>

[139] CompressionGo, « Liste des bonnes pratiques de pose des bandes ». Consulté le: 27 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://urgocompression.com/fr/liste-bonnes-pratiques-de-pose/>

[140] Cespharm, « Rôle du pharmacien ». Consulté le: 9 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cespharm.fr/prevention-sante/L-education-pour-la-sante/role-du-pharmacien>

[141] Légifrance, « Arrêté du 31 mars 2022 portant approbation de la Convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie ». Consulté le: 10 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000045538155>

[142] Légifrance, « Arrêté du 28 novembre 2016 relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments dans les pharmacies d'officine, les pharmacies mutualistes et les pharmacies de secours minières, mentionnées à l'article L. 5121-5 du code de la santé publique ». Consulté le: 10 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000033507633>

[143] Ordre National des Pharmaciens, « Bonnes pratiques de dispensation des médicaments ». Consulté le: 14 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les->

communications/focus-sur/les-autres-publications/bonnes-pratiques-de-dispensation-des-medicaments
[144] Ministère de la santé et de l'accès aux soins, « Élimination des déchets d'activités de soins à risque infectieux ». Consulté le: 14 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-securite-et-pertinence-des-soins/securite-des-prises-en-charge/reglementation-de-securite-sanitaire-dans-les-etablissements-de-sante/article/elimination-des-dechets-d-activites-de-soins-a-risque-infectieux>

[145] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Dossier thématique - Les Anti-vitamine K (AVK) ». Consulté le: 14 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/les-anti-vitamine-k-avk>

[146] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Carte de surveillance du patient - Eliquis ». Consulté le: 14 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/11/28/20221128-marr-eliquis-carte-patient.pdf>

[147] Assurance maladie, « Comment utiliser vos bas ou collants de compression (ou contention) ? » Consulté le: 14 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/bons-gestes/quotidien/utiliser-bas-collants-compression>

[148] Assurance maladie, « traitement-avk-accompagnement-pharmacien_assurance-maladie.pdf ». Consulté le: 10 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5461/document/traitement-avk-accompagnement-pharmacien_assurance-maladie.pdf

[149] Assurance maladie, « suivi-aod-accompagnement-pharmacien_assurance-maladie.pdf ». Consulté le: 10 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5455/document/suivi-aod-accompagnement-pharmacien_assurance-maladie.pdf

[150] Assurance maladie, « L'accompagnement pharmaceutique des patients sous AOD ». Consulté le: 10 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haut-rhin/pharmacien/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/aod>

[151] Assurance maladie, « Le bilan partagé de médication : l'accompagnement pharmaceutique des patients âgés polymédiqués ». Consulté le: 10 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haut-rhin/pharmacien/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/bilan-partage-medication>

[152] Assurance maladie, « Synthèse des consignes et aide à la facturation ». Consulté le: 10 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haut-rhin/pharmacien/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/consignes-aide-facturation>

[153] Assurance maladie, « La prescription d'activité physique adaptée : une thérapeutique non médicamenteuse ». Consulté le: 24 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur:

<https://www.ameli.fr/medecin/sante-prevention/activite-physique-activite-physique-adaptee/prescription-activite-physique-adaptee>

[154] Assurance maladie, « L'entretien femme enceinte ». Consulté le: 10 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/sante-prevention/accompagnements/entretien-femme-enceinte>

[155] Ordre National des Pharmaciens, « La prévention - Les fondamentaux ». Consulté le: 15 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/pharmacien/mon-exercice-professionnel/la-prevention-les-fondamentaux>

[156] Ministère de la santé et de l'accès aux soins, « Mon Bilan Prévention pour les professionnels de santé ». Consulté le: 15 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/prevention-ensante/preserver-sa-sante/mon-bilan-prevention-les-rendez-vous-sante-aux-ages-cles-de-la-vie/espace-professionnels/article/mon-bilan-prevention-pour-les-professionnels-de-sante>

[157] Ministère de la santé et de l'accès aux soins, « Livret de présentation Mon Bilan Prévention ». Consulté le: 15 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/mon_bilan_prevention_livret.pdf

[158] Assurance maladie, « Mon bilan prévention ». Consulté le: 15 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/mon-bilan-prevention>

[159] Légifrance, « Article 84 - LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires ». Consulté le: 14 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000020879791

[160] Ministère de la santé et de l'accès aux soins, « Education thérapeutique du patient ». Consulté le: 14 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/parcours-des-patients-et-des-usagers/education-therapeutique-du-patient/article/education-therapeutique-du-patient>

[161] Agence Régionale de Santé Grand Est, « Les programmes d'Education thérapeutique du patient (ETP) ». Consulté le: 14 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.grand-est.ars.sante.fr/les-programmes-deducation-therapeutique-du-patient-etp>

[162] Légifrance, « Chapitre Ier : Dispositions générales (Articles L1161-1 à L1161-6) ». Consulté le: 15 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000020892059/2009-07-23>

[163] Ordre National des Pharmaciens, « Éducation thérapeutique du patient ». Consulté le: 15 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/pharmacien/mon-exercice-professionnel/les-fiches-professionnelles/education-therapeutique-du-patient2>

[164] Cours Thalès, « La pénurie de médecins généralistes ne fait-elle que commencer ? » Consulté le: 15 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cours-thales.fr/prepa-medecine/la-penurie-de-medecins-generalistes-ne-fait-elle-que-commencer/>

- [165] Ministère de la santé et de l'accès aux soins, « Parcours de santé, de soins et de vie ». Consulté le: 15 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/parcours-des-patients-et-des-usagers/article/parcours-de-sante-de-soins-et-de-vie>
- [166] Service-Public, « Mon espace santé : de nouvelles fonctionnalités disponibles dans le carnet numérique ». Consulté le: 15 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A17211>
- [167] Assurance maladie, « Prado, le service de retour à domicile ». Consulté le: 15 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/sante-prevention/services-prado-et-sophia/prado/prado-service-retour-domicile>
- [168] Cardio-online SFC, « Maladie thromboembolique veineuse et cancer : quelle prise en charge en 2023 ? » Consulté le: 28 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-une/Maladie-thromboembolique-veineuse-cancer-2023>
- [169] R. Guanella, « Syndrome post-thrombotique : la complication négligée de la maladie thromboembolique veineuse », *Rev Med Suisse*, vol. 372, n° 5, p. 321-325, févr. 2013.
- [170] R. Farinotti, « Les sources de la variabilité de la relation pharmacocinétique – pharmacodynamie (PK/PD) des anticoagulants oraux ». Consulté le: 27 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.congres-jpip.com/_docs/2016/02_Farinotti.pdf

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : SIEBERT

Prénom : Céline

Née le : 2 avril 1997 à THANN

TITRE DE LA THÈSE :

La maladie veineuse thromboembolique : état des lieux et recommandations de bonne pratique

Date et lieu de soutenance : 27 novembre 2024 à la Faculté de Pharmacie – Université de Strasbourg
N° d'ordre : 2340

RÉSUMÉ :

La maladie veineuse thromboembolique (MVTE) constitue un problème majeur de santé publique. Elle comprend les thromboses veineuses superficielles (TVS) et les thromboses veineuses profondes (TVP), ainsi que leur complication la plus grave : l'embolie pulmonaire (EP). C'est une maladie multifactorielle et elle ne présente pas de signe clinique pathognomonique.

Les connaissances sur sa physiopathologie ont évolué au cours des dernières années, avec notamment : la réorganisation de la cascade de coagulation en réseau de coagulation et la découverte du processus d'immuno-thrombose.

L'utilisation des anticoagulants oraux directs (AOD) est aujourd'hui suggérée en première intention dans le traitement de la MVTE, en l'absence de contre-indication, par rapport aux antagonistes de la vitamine K (AVK).

La prise en charge de cette pathologie implique de nombreux professionnels de santé, dont le pharmacien d'officine, qui occupe une place de choix dans ce parcours de soins (connaissances sur le médicament, relation avec le patient et accompagnement dans le parcours de soins). Pour assurer la bonne prise en charge de la MVTE, une coopération de tous les professionnels de santé concernés et la mise à disposition d'outils de formation et d'information pour ses professionnels sont indispensables.

MOTS-CLÉS :

Thrombose - Anticoagulants – Dispensation - Facteurs de coagulation - Prise en charge.

Nom du Directeur de Thèse : TERRAND Jérôme

By SIEBERT Céline

Born on April 2nd, 1997, in THANN

THESIS TITLE :

Venous thromboembolism : inventory and good practice recommendations

Defended on November 27th, 2024. At the Faculty of Pharmacy of the Strasbourg university

Order number : 2340

ABSTRACT :

Venous thromboembolism disease (VTE) is a major public health issue. There are two main forms of the disease : superficial venous thrombosis (SVT) and deep vein thrombosis (DVT). When the clot breaks and migrates to the lungs, DVT could evolve into a major complication named pulmonary embolism (PE). VTE is a multifactorial disease and that doesn't show any pathognomonic clinical sign.

The knowledge about its pathophysiology has evolved during the last years, especially with the reorganization of the coagulation cascade into a coagulation network and the discovery of the process of immunothrombosis. In the absence of counter indications, the use of direct oral anticoagulants (DOACs) is today recommended on first intention on the VTE treatment, compared to the vitamin K antagonists (VKA). The care of this disease involves many health professionals, including the pharmacist, who has a place of choice in the healthcare pathway (knowledge about the medicine, relationship with the patient and support in the healthcare path). To provide the good practice for the management of the VTE, a cooperation of all health professionals concerned and the provision of training and information tools for these health professionals are essential.

KEYWORDS :

Thrombosis - Anticoagulants - Dispensing – Coagulation factors - Caring.

Thesis Advisor : Mr. TERRAND Jérôme

ANNEXES

Annexe 1 : Score de LEFt [2] [4].

Caractéristiques cliniques	Points
Symptômes au membres inférieur gauche	+1
Différence de circonférence du mollet ≥ 2 cm	+1
Premier trimestre de grossesse	+1
Probabilité clinique	
Faible : = 0 (1,5%)	
Non faible : ≥ 1 (24%)	

Annexe 2 : Score de Saint-André [2].

Caractéristiques cliniques	Points
Paralysie ou immobilisation plâtrée d'un membre inférieur	+1
Cancer actif (ou palliatif)	+1
Collatéralité veineuse superficielle non variqueuse	+1
Augmentation de la chaleur locale	+1
Œdème unilatéral prenant le godet	+1
Autre diagnostic au moins aussi probable que celui de TVP	-1
Probabilité clinique	
Faible : score < 1	
Intermédiaire : score = 1 ou 2	
Forte : score ≥ 3	

Annexe 3 : Score de Kahn [2].

Caractéristiques cliniques	Points
Sexe masculin	+1
Chirurgie orthopédique < 6	+1
Chaleur locale	+1
Dilatation veineuse superficielle	+1
Probabilité clinique	
Faible : score < 1	
Intermédiaire : score = 1 ou 2	
Forte : score ≥ 3	

Annexe 4 : Score aquitain ou score ambulatoire de Constans [2] [4].

Caractéristiques cliniques	Points
Sexe masculin	+1
Paralysie ou immobilisation plâtrée d'un membre inférieur	+1
Alitement > 3 jours	+1
Augmentation de volume d'un membre inférieur	+1
Douleur unilatérale du membre inférieur	+1
Autre diagnostic au moins aussi probable que celui de TVP	-1
Probabilité clinique	
Faible : score < 1	
Intermédiaire : score = 1 ou 2	
Forte : score ≥ 3	

Annexe 5 : Score d'Oudega [2].

Caractéristiques cliniques	Points
Sexe masculin	+1
Cancer	+1
Contraceptif	+1
Chirurgie récente	+1
Absence de traumatisme	+1
Distension veineuse	+1
Augmentation de la circonférence du mollet > 3 cm	+2
D-dimères normaux	+6
Probabilité clinique	
Faible : score < 1	
Intermédiaire : score = 1 ou 2	
Forte : score ≥ 3	

Annexe 6 : Le score de Bretagne occidentale [2].

Caractéristiques cliniques	Points
Alitement > 48 heures ou paralysie	+1
Antécédent de MTEV	+1
Cancer actif	+3
Oestroprogestatifs	+2
Diminution du ballant du mollet	+1
Diagnostic alternatif au moins aussi probable que celui de TVP	-3
Probabilité clinique	
Non forte : score < 2	
Forte : score ≥ 2	

Annexe 7 : Score de Villalta pour diagnostiquer le syndrome post-thrombotique (SPT) (figure personnelle d'après [121] [169]).

	Absent	Léger	Modéré	Sévère
Symptômes				
Douleurs des membres inférieurs	0	1	2	3
Crampes	0	1	2	3
Lourdeurs de jambes	0	1	2	3
Paresthésies	0	1	2	3
Prurit	0	1	2	3
Signes				
Œdème pré tibial	0	1	2	3
Induration cutanée (hypodermite scléreuse)	0	1	2	3
Hyperpigmentation	0	1	2	3
Rougeur (érythème, dermo-hypodermite)	0	1	2	3
Nouvelles dilatations veineuses (cliniques)	0	1	2	3
Douleurs à la compression du mollet	0	1	2	3
Ulcère veineux	Absent			Présent
Score (somme total des différents items)				
0 - 4 : SPT absent				
5 - 9 : SPT léger				
10 - 14 : SPT modéré				
≥ 15 ou présence d'un ulcère veineux non cicatrisé : SPT sévère				

Annexe 8 : Principales caractéristiques pharmacologiques des AVK [68] [91] [114] [170].

* Dénomination commune internationale (DCI). ** Cytochrome P (CYP).

DCI*	Acénocoumarol	Warfarine	Fluindione
Nom commercial	Sintrom®	Coumadine®	Préviscan®
	Mini-sintrom®		
Dosage	4 mg - 1 mg	2 mg – 5 mg	20 mg
Pharmacodynamie			
Délai d'action	36-72h	36-72h	36-72h
Durée d'action	2-4j	3-5j	3-4j
Pharmacocinétique			
Absorption			
Lieu d'absorption	Tube digestif - liposoluble	Tube digestif - liposoluble	Tube digestif - liposoluble
Distribution			
Taux de fixation aux protéines plasmatiques	98,7% (albumine)	97% (albumine)	97% (albumine)
Métabolisation			
Lieu de métabolisation de la forme libre	Hépatique (CYP 450) (R) et (S)- acénocoumarol : CYP 2C9 (R)-acénocoumarol : CYP 1A2 + CYP 2C19	Hépatique (CYP 450) (S)-warfarine : CYP 2C9 (R)-warfarine : CYP 1A2 + CYP 3A4	Hépatique (CYP 450) CYP 2C9 + CYP 1A2
Élimination			
Temps de demi-vie	8-11h	35-45h	31h
Lieu d'élimination	Rénale 60% Fèces 29%	Rénale (pur ou métabolite dégradé)	Rénale (pur ou métabolite dégradé)

Annexe 9 : Principales caractéristiques pharmacologiques des AOD [71] [91] [114].

DCI	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Non Commercial	Pradaxa®	Xarelto®	Eliquis®
Dosage	75 mg - 110 mg - 150 mg	1mg/ml - 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg	2,5 mg - 5 mg
Prodrogue	Dabigatran étexilate	/	/
Pharmacocinétique			
Absorption			
Interaction avec les transporteurs	Substrat du transporteur d'efflux de la P-gp pour la prodrogue	Substrat des P-gp + BCRP (+ élimination)	Substrat des P-gp + BCRP (+ élimination)
C max	0,5 – 2,0h	2-4h	2h
Biodisponibilité orale	6,5%	80-100% (avec un repas)	50%
Distribution			
Taux de fixation aux protéines plasmatiques	35%	92-95% (albumine sérique)	87%
Métabolisation			
Lieu de métabolisation de la forme libre	Hépatique	Hépatique - CYP3A4 + CYP2J2	Hépatique - CYP3A4/5
Réaction de métabolisation	Hydrolyse de la prodrogue en dabigatran par des estérases + Formation d'acylglucuronides actifs (réaction de conjugaison)	Oxydation de la fraction morpholinone + Hydrolyse des liaisons amides	O-déméthylation + Hydroxylation du groupement 3-oxopipéridinyle
Élimination			
Temps de demi-vie	12-17h	5-9h (sujet jeunes) 11-13h (sujet âgés)	12h

Lieu d'élimination	Rein – 80-85% (forme inchangée) Hépatique – 20% Fécal – 6%	Rein – 35% (forme inchangée) Hépatique – 65%	Rein – 27% (forme inchangée) Hépatique – 73%
--------------------	--	---	---

Annexe 10 : La dose définie journalière (DDJ) [73].

La dose définie journalière (DDJ) est un étalon de mesure établi sous l'égide de l'OMS. Elle correspond à « une posologie de référence pour un adulte de 70kg dans l'indication principale de chaque molécule ». Elle permet de supprimer les difficultés liées aux différents dosages ou conditionnements d'une même molécule, facilitant ainsi la comparaison sur les niveaux de consommation des médicaments.

Annexe 11 : Score HERDOO2 [1] [4].

Items du score pour les femmes	Points
Symptômes du syndrome post-thrombotique (hyperpigmentation, œdème ou rougeur dans l'une des jambes)	+1
D-Dimères ≥ 250 $\mu\text{g/L}$	+1
IMC ≥ 30 kg/m^2	+1
Âge ≥ 65 ans	+1
Interprétation	
Femmes avec un score ≤ 1 : risque faible de récurrence (3% de risque annuel) – l'arrêt de l'anticoagulant est envisageable	
Femmes avec un score ≥ 2 ou un homme : risque non faible de récurrence (7 à 8 % de risque annuel) - le traitement anticoagulant doit être poursuivi	